FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 748

ANNEE 1966 n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian PERLÈS

né le 5 juillet 1930 à Paris XVIIè

Interne des Hôpitaux de Paris

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

CONTRIBUTION

A L'ETUDE DE LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE

(A propos de 71 observations)

—

Président : Mr. J. BOUSSER, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966 POUR LE n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian PERLÈS

né le 5 juillet 1930 à Paris XVIIè

Interne des Hôpitaux de Paris

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

CONTRIBUTION

A L'ETUDE DE LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE

(A propos de 71 observations)

—

Président : Mr. J. BOUSSER, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	SOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère, le Docteur Suzanne PERLÈS
Chef de Travaux à la Faculté de Médecine,
Ancien Assistant de Biologie des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A ma femme

A mes filles Patricia et Véronique

A ma soeur

A mon frère

A mes beaux-parents

Aux miens et à mes amis.

A mon Maître et Président de Thèse.

Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait l'honneur de me confier cette thèse, et d'en accepter la présidence.
En témoignage de ma profonde gratitude et de mon admiration.

A mon Maître le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, m'a guidé dans mes travaux, et m'a toujours témoigné une grande bienveillance et une amitié dont je lui suis infiniment reconnaissant.
Qu'il trouve ici l'expression de mon respectueux et profond attachement.

A mon Maître le Professeur Pierre MAURICE

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a toujours témoigné la plus grande sollicitude,
soutenu dans mes efforts, et prodigué ses conseils éclairés
et amicaux.
Qu'il trouve ici l'expression de mon respect et de ma profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Hubert PIGUET

Maître de Conférence Agrégé
Biologiste des Hôpitaux

qui m'a apporté l'aide précieuse de son expérience et dont les conseils m'ont permis la réalisation de cette thèse.
Je l'assure de mes sincères remerciements et de ma très fidèle amitié.

A Monsieur le Docteur Georges SÉE

Médecin de l'Hôpital de Saint-Denis

A Monsieur le Docteur Yves CHAOUAT

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

En témoignage de mon amitié et de ma reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hopitaux

Externat : Monsieur le Professeur P.PADOVANI

Monsieur le Professeur G.MARCHAL

Monsieur le Professeur G.DREYFUS

Monsieur le Professeur J.CAROLI

Monsieur le Professeur A.NETTER

Monsieur le Professeur R.WORMS

Monsieur le Professeur J.LENEGRE

Monsieur le Professeur J.BERNARD

Monsieur le Professeur R.MERGER

Monsieur le Professeur J.MARIE

Monsieur le Professeur Agrégé H.BRISSAUD

Internat : Monsieur le Docteur P.DEBRAY

Monsieur le Docteur E.BOLTANSKI

Monsieur le Docteur J.WEILL

Monsieur le Professeur J.MARIE

Monsieur le Docteur P.UHRY

Monsieur le Docteur J.GALET

Monsieur le Docteur M.MORIN.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé J.LÉVY

Monsieur le Professeur Agrégé B.LÉVEQUE.

I - HISTORIQUE et DEFINITION

La splénomégalie myéloïde est un syndrome que l'on peut retrouver dans la littérature sous des noms différents et multiples. BOUSSER et SAVOIE (16) ont dénombré plus de 30 appellations. C'est RATHERY (55) qui au début du siècle en rapporte la première observation, puis WEIL et CLERC (70) 1903, VAQUEZ et AUBERTIN, 1904, GANDY 1906 et d'autres auteurs qui mettent l'accent sur les différentes modifications de l'hémogramme.

Le terme d'érythroblastose chronique de l'adulte est adopté par WEIL, ISCH-WAHL et Madame S.PERLÈS (71-72) (1934). Ils précisent,les premiers,l'existence des altérations globulaires et les modifications du myélogramme et du splénogramme et en font une maladie autonome.

Cette dénomination est une de celles les plus couramment employée en France, avec celles de myélose aleucémique (FAIVRE, CROIZAT, GUICHARD) et de splénomégalie myéloïde (CHEVALLIER) (21).

BOUSSER et SAVOIE (16-12) ont donné ces dernières années, du tableau d'ensemble de la maladie une description représentative de la grande majorité des cas :
- une splénomégalie importante, parfois énorme,
- une hépatomégalie discrète,
- des adénopathies très inconstantes,
- des manifestations hémorragiques pouvant survenir à tous les stades de la maladie, d'intensité variable, mais parfois manifestation clinique prédominante,
- un nombre très variable de globules rouges allant de la polyglobulie très marquée à l'anémie majeure.

Mais éléments très caractéristiques sont : - les altérations globulaires : anysocytose, poïkilocytose
- L'érythroblastémie

- une leucocytose à des chiffres variables avec présence d'éléments granuleux jeunes dans le sang périphérique.
- le chiffre des plaquettes est ordinairement bas.

A côté de ces données, les autres examens hématologiques sont d'inégale valeur pour le diagnostic.

- en effet, si le myélogramme, souvent difficile à obtenir en raison de la dureté osseuse n'apporte guère de renseignements montrant une moelle normale, hypoplasique ou hyperplasique,
- deux investigations sont fondamentales :

. la ponction splénique connue depuis une trentaine d'année apporte la preuve de la métaplasie myéloïde et

. la biopsie osseuse qui peut démontrer l'existence d'une ostéosclérose non visible radiologiquement et d'une myélofibrose bien particulière à cette hémopathie et qui semblent devoir constituer un des "signes cardinaux de la maladie" (BOUSSER).

Les radiographies du squelette enfin, montrant dans un grand nombre de cas les variations de l'opacité osseuse.

II - EXPOSE DES MOTIFS

A partir de ce schéma connu et accepté, nous avons eu la possibilité d'étudier avec précision une grande série de malades atteints de splénomégalie myéloïde (71 cas suivis dans le service du Professeur BOUSSER).

Cette étude nous a permis d'essayer d'établir un véritable profil de la maladie et de préciser ses modes de début, ses modalités évolutives et la fréquence réelle de tous les symptômes cliniques et biologiques. Nous tâcherons d'en déduire un certain nombre d'éléments du pronostic.

III - MATERIEL ET MOYENS D'ETUDE

Notre travail a porté d'une part sur l'étude analytique systématique de 71 observations, relevant pour chacun de nos malades les signes tant cliniques que biologiques lors de la première consultation dans le service, et d'autre part sur l'étude de la maladie et de son évolution recherchant des paramètres communs selon la durée de survie. Nous allons suivre le plan suivant :

- Etude analytique de nos observations à la période initiale.
- Etude de l'évolution : - d'un premier groupe de malades suivis jusqu'à leur décès
  - Les modalités évolutives de l'affection.
  - Les cas ayant été suivis plus de 7 ans.

PREMIERE PARTIE

ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS

A LA PERIODE INITIALE

ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS A LA PERIODE INITIALE

Nous suivrons le plan suivant :

- Après avoir étudié, le sexe, l'âge et les différentes étiologie que nous avons pu retrouver,
- nous étudierons les signes révélateurs de la maladie, les données des examens clinique et hématologique initiaux, les résultats de la biopsie osseuse et des radiographies du squelette.
- nous tirerons enfin les conclusions de la période initiale.

1) Le sexe -

Il nous est apparu une légère prédominance masculine (59 %) puisque sur ces 71 malades, 42 sont des hommes, 29 des femmes.

Cette plus grande fréquence chez l'homme est retrouvée dans la littérature tant française qu'étrangère (9/53/23).

2) L'âge -

L'âge de nos malades a été relevé au moment du début apparent de la maladie, car il n'a pas été possible de préciser avec exactitude la date du début réel de celle-ci.

C'est ainsi que nous trouvons :

1	seul malade entre	20 et 30 ans
4	malades "	31 et 40 ans
12	" "	41 et 50 "
22	" "	51 et 60 "
17	" "	61 et 70 "
15	" âgés de plus de	70 ans.

Ces chiffres sont en accord avec ceux de la littérature. Nous n'avons pas retrouvé d'observation de malades de moins de 20 ans, bien que la maladie ait été décrite chez l'enfant (ROSENBERG - TAYLOR) (61) mais nos observations proviennent d'un service d'hématologie d'adultes.

3) Etiologie -

Le plus souvent nous n'avons pas trouvé d'étiologie directement responsable de la maladie.

Nous devons cependant isoler de nos 71 observations :

a) Les cancers :

- un de nos malades présentait une splénomégalie myéloïde métastatique d'un cancer de l'estomac.

Cette observation d'un homme de 39 ans, atteint de linite plastique a déjà été publiée. BOUSSER - PIGUET - DRYLL (15).

- Une autre de nos malades avait subi trois ans avant une amputation du sein pour un cancer.

b) Les causes toxiques :

- Le benzène n'a été mis en cause dans nos observations qu'une seule fois.

Notre observation ne peut apporter d'élément démonstratif en ce qui concerne le rôle du benzol dans le déclenchement de la splénomégalie myéloïde.

Mais le rôle de ce produit est bien connu depuis FIRKETT, SOUZA-CAMPOS, WEIL, LOEPER, MALLARME, MARCHAL et nous nous sommes toujours efforcé de rechercher une telle étiologie.

c) Les causes infectieuses :

De multiples causes infectieuses ont été retrouvées dans la littérature. Dans notre travail nous ne pouvons relever que la découverte d'une splénomégalie myéloïde chez trois anciens paludéens, et chez un malade ayant dans ses antécédents une dysenterie amibienne. Un autre de nos malades avait été atteint de dengue.

d) Parmi les autres facteurs étiologiques possibles, nous avons retrouvé une intoxication énolique importante chez cinq de nos malades, une tuberculose chez deux autres.

e) Reste le problème de la maladie de Vaquez :

Quatre observations de maladie de Vaquez dont l'évolution s'est faite vers une splénomégalie myéloïde ont été retrouvées parmi nos 71 malades.
Cette étiologie a déjà été signalée en particulier par BILSKI-PASQUIER, Mme PERLÈS.(7).

4) <u>Signes révélateurs</u> -

Nous avons entendu sous ce terme les signes qui ont amené le malade a consulter ou qui ont fait pratiquer les examens hématologiques indispensables à la confirmation du diagnostic.

a) C'est l'altération de l'état général qui représente la cause la plus fréquente de consultation.

Il s'agissait d'asthénie, d'amaigrissement, de pâleur ou d'anorexie.

Dans 29 de nos observations (40%), cette altération de l'état général était isolée mais dans trois cas s'y associaient des signes hémorragiques (hématomes multiples, épistaxis abondantes et récidivantes).

b) Parfois cependant aucun trouble particulier n'avait inquiété le malade, et c'est à l'occasion d'un examen systématique pour un raison variable que fut reconnue la maladie.

Ce mode de découverte a été retrouvé dans 21 cas (30 %).

Parmi ces observations, 4 fois c'est le malade lui-même qui découvrit sa grosse rate.

c) Chez 7 de nos malades (10 %), l'existence d'une splénomégalie était connue de longue date, mais n'avait jamais fait pratiquer d'examens hématologiques.

C'est la brutale augmentation du volume splénique qui a poussé le malade à venir consulter.

d) Dans 5 cas (7 %) le malade a été vu pour la première fois à l'occasion de crises de goutte véritables ou de douleurs articulaire batardes sur lesquelles aucune étiquette précise n'était mise.

e) Dans 2 cas seulement, ce furent les douleurs osseuses qui inaugurèrent la maladie. Elles ont atteint chez un de nos malades une intensité telle qu'elles ont poussé notre patient au suicide. (BOUSSER) (10).

f) Restent enfin deux cas que nous isolerons :

- observation de splénomégalie myéloïde où le diagnostic fut posé lors d'une splénectomie pratiquée d'urgence après un traumatisme de l'hypocondre gauche.

Aucun antécédent n'était retrouvé chez ce patient et c'est une surprise opératoire de trouver une rate volumineuse de 1,600 kg.

L'examen histologique de la pièce opératoire a montré qu'il s'agissait d'une splénomégalie myéloïde jusque là parfaitement silencieuse.

- La deuxième observation est celle d'une malade de 53 ans chez qui fut découvert lors d'une urographie intra-veineuse une volumineuse splénomégalie.

Une splénectomie fut pratiquée alors sans examen hématologique préalable.
La malade fut dirigée vers le service du Professeur BOUSSER 5 mois après l'intervention pour une volumineuse hépatomégalie.

C'est alors que les examens hématologiques précisèrent le diagnostic de splénomégalie myéloïde, confirmé ultérieurement lorsque nous pûmes nous procurer les lames faites sur la pièce opératoire.

g) Enfin dans trois cas, c'est l'examen hématologique pratiqué devant des hémorragies post opératoires qui amena au diagnostic.

Nous n'avons pas retrouvé parmi nos observations de cas révélés par une fracture pathologique.

CROIZAT, REVOL, MOREL, MOURIQUAND, DRAPIER (23) ont décrit une forme révélée par une fracture pathologique du col fémoral.

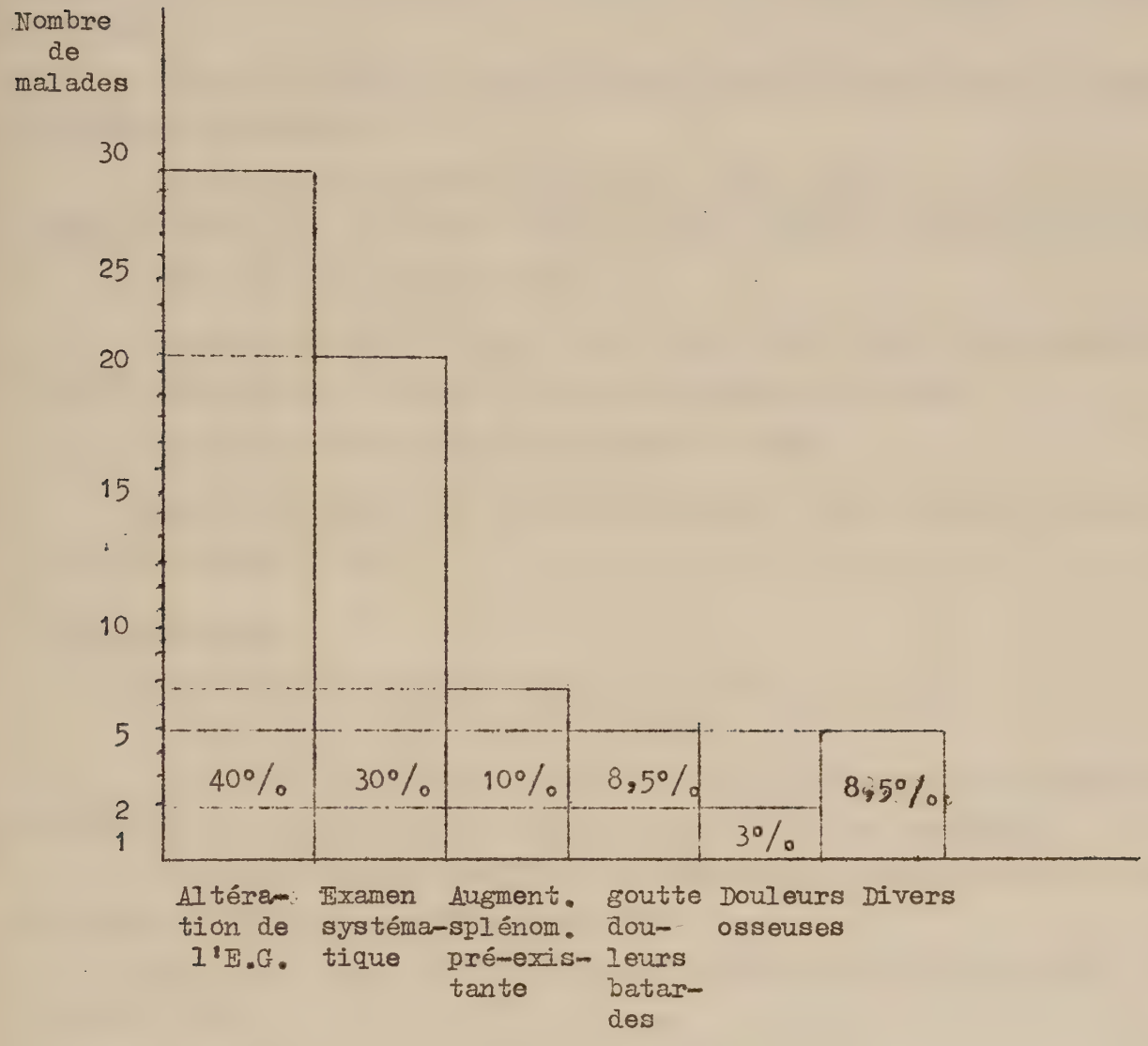
On voit donc au terme de cette étude que :

- l'altération de l'état général isolée ou prédominante représente le signe révélateur principal (40 %).

- l'examen systématique a amené à porter le diagnostic dans 30 % des cas.
- les douleurs osseuses sont rarement le signe révélateur puisqu'elles ne représentent que 3 % des cas environ.

Cette fréquence paraît moindre que celle reconnue par certains auteurs (CROIZAT (23) - LINMAN (42).

Signes révélateurs



5) L'examen clinique initial -

Nous entendons comme tel le premier examen complet du malade dans le service.

a) La splénomégalie -

Elle a été recherchée dans 68 cas.

. Douze fois (18 %) la rate était véritablement énorme atteignant la fosse iliaque gauche, débordant l'ombilic à droite. Parmi ces formes, nous n'avons noté que trois fois une rate douloureuse et une seule fois des signes manifestes de compression abdominale.

. Quinze fois (22 %) la rate était très grosse dépassant l'ombilic, deux fois douloureuse spontanément.

. Vingt-deux fois (33 %) il existait une splénomégalie volumineuse dont le bord inférieur était perçu entre trois travers de doigt sous les fausses côtes et l'ombilic. Deux fois elle était douloureuse.

. Quatorze fois (21 %) la rate était grosse sans déborder les fausses côtes de plus de trois travers de doigt. Elle était compressive dans un cas.

. Enfin, cinq fois (6 %) la rate semblait normale.

Rappelons que dans 2 cas le malade fut examiné pour la première fois dans le service après splénectomie.

b) L'hépatomégalie -

a été également recherchée d'emblée chez 68 de nos malades.

. le foie était normal dans 26 cas (36 %).

Ce pourcentage correspond aux données de la littérature mais BOURONCLE et DOAN (9) ne retrouvaient un foie normal que dans 6 % des cas seulement.

. Il existait dans 31 cas (47 %) une augmentation modérée du volume du foie, qui était sensible dans une seule observation.

. Onze fois (17 %) existait dès notre premier examen une hépatomégalie manifestement énorme.

c) Les adénopathies -

ont été recherchées systématiquement dans les différentes aires ganglionnaires superficielles. Nous n'avons considéré comme pathologiques que les adénopathies volumineuses et pluri-localisées.

Ces cas sont peu nombreux : dix soit 14 % des observations.

Dans 58 cas (86%) il n'y avait pas d'adénopathie, et cette fréquence élevée est rapportée par BOUSSER (11 - 12).

d) Les douleurs osseuses initiales -

n'ont été retrouvées que 5 fois (7 %).

Deux fois nous l'avons vu, elles avaient été le signe révélateur.

CROIZAT (23 - 24) les évalue à 20 % des cas en général. Madame DRAPIER (28) confirme cette évaluation.

e) Quant aux signes hémorragiques -

nous les avons retrouvés chez 30 de nos malades (42 %).

Il s'agissait de purpura dans 30 % des cas, d'hématomes volumineux ou diffus dans 40 % de nos observations.

Dans 12 % des cas existaient des épistaxis importantes et dans 18 % des cas de signes hémorragiques autres (oculaires - rénaux).

f) Enfin à l'examen initial ont été notés :

- une fois des nodules sous cutanés
- une fois un ictère
- deux fois une ascite, dont ROHR (60) signale l'existence assez fréquente.

En conclusion :

Sur 68 malades examinés complètement lors de la consultation initiale :

- une grosse rate a été retrouvée dans 63 cas (92%).

Ce chiffre est très voisin de celui signalé par les différents auteurs, en particulier BOURONCLE (9) (94%).

- un gros foie dans 42 cas (61%).
- des adénopathies dans 14% des cas.
- des douleurs osseuses dans seulement 7 % de nos observations.

6) L'examen hématologique initial -

Il a comporté :

- un hémogramme,
- médullogramme,
- splénogramme.

Ces trois examens étant pratiqués dans la plupart des cas, dans les jours qui suivaient l'entrée du malade dans le service.

A – Hémogramme

1° – Globules rouges.

71 observations ont été étudiées.

Nous les avons classées en 5 groupes :

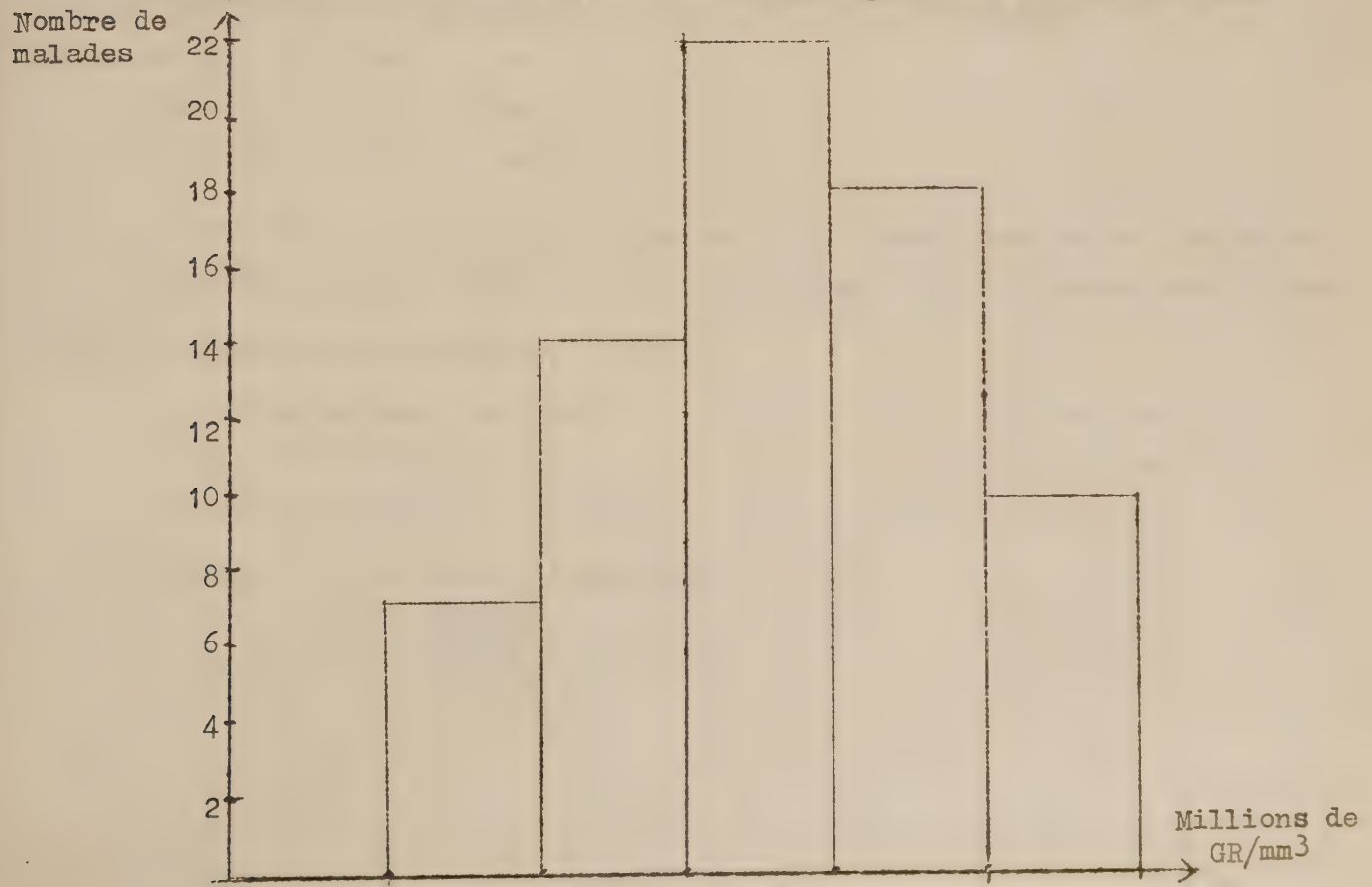
Entre 1 et 2 millions de G.R. par mm3 : 7 malades
" 2 et 3 " " " : 14 "
" 3 et 4 " " " : 22 "
" 4 et 5 " " " : 18 "
Plus de 5 " " " : 10 "

Nous avons porté ces résultats sur la courbe ci-après et qui montre la plus grande fréquence des formes anémiques avec un chiffre de globules rouges compris entre 3 et 4 millions par mm3.

Les formes polyglobuliques ont été isolées et décrites par WEIL, ISCH WAHL et PERLES.

Elles sont fréquentes pour GUICHARD (32).

Rares pour BOUSSER et SAVOIE (11-12) et seraient pour ROHR un stade initial.



L'étude des déformations globulaires a porté sur 40 observations :

- 37 fois (92%) ont été notées des déformations manifestes (anisocytose, poïkylocytose).

- 3 fois les lésions globulaires manquaient.

WEIL, ISCH-WAHL, PERLÈS (73) ont insisté sur la fréquence de ces lésions globulaires, avec parfois prédominance d'ovalocytose.

Ils insistent sur l'importance de celles-ci pour le diagnostic de la maladie dès le seul examen de l'hémogramme.

2° - Globules blancs -

Leur étude a porté également sur 71 cas.

Nous avons considéré comme normal (WINTROBE (74) un chiffre de globules blancs compris entre 5 et 10.000 par mm3 avec un nombre de polynucléaires neutrophiles compris entre 3.150 et 6.200/mm3, d'éosinophiles entre 50 et 250/mm3, de basophiles entre 15 et 50/mm3.

C'est ainsi que nous avons trouvé :

16 fois une leucocytose normale soit 22 % des cas,
19 fois une leucopénie " 26 % des cas,
36 fois une hyperleucocytose " 52 % des cas

dont 7 fois dépassant le chiffre initial de 40.000 G.B./mm3 respectivement :

entre 40 et 50.000 - 2 cas
entre 50 et 60.000 - 3 cas
supérieurs à 60.000 - 2 cas

CROIZAT, REVOL et Coll (23) ne signalent pas de formes leucopéniques initiales, par contre PITTALUGA (54), BENARD et Coll (4) décrivent de telles formes leucopéniques.

L'étude de la formule leucocytaire a révélé :

11 fois une neutrocytose normale	(15 % des cas)
25 fois une neutropénie	(35 % des cas)
35 fois une polynucléose neutrophile	(50 % des cas)
et 23 fois un chiffre normal d'éosinophiles	(32 % des cas)
24 fois un chiffre diminué	(34 % des cas)
24 fois un chiffre augmenté	(34 % des cas)

enfin 4 fois un chiffre normal de basophiles (6 % des cas)
37 fois un chiffre diminué ou l'absence de basophiles (52 % des cas)
30 fois une basophilie (42 % des cas).

Nous avons également étudié les éléments granuleux jeunes (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes) et les éléments myéloblastiques en pourcentage des éléments blancs et non en nombre absolu par mm3 :

- Eléments granuleux jeunes

Absents dans 20 % des cas	: 14 fois
à un taux compris entre 1 et 5 %	: 22 fois (30 % des cas)
" " " " 5 et 10 %	: 10 fois (14 % des cas)
" " " " 10 et 20 %	: 13 fois (19 % des cas)
" " " " 20 et 30 %	: 5 fois (7 % des cas)
" " " " 30 et 40 %	: 5 fois (7 % des cas)
à un taux supérieur à 40 %	: 2 fois (3 % des cas).

- Eléments myéloblastiques

Ils manquaient à l'examen initial dans 50 cas soit 70 % des cas.

Ils étaient présents à un taux inférieur à 5 % dans 16 cas (24 %), à un taux compris entre 5 et 10 % dans 4 cas, et une fois le chiffre initial était à 22 %.

Observation n° 52

Nous ne pouvons tirer aucun élément évolutif de l'étude de cette observation, car nous n'avons suivi cette malade que durant dix jours. L'examen initial de cette femme de 75 ans avait permis de porter avec certitude le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

Cliniquement existaient : une grosse rate, un très gros foie,

L'hémogramme montrait :

G.R. 1.500.000

G.B. 63.000 - P.N. : 20 %
P.E. : 0
P.B. : 2 %
agranulocytes 19 %
granuleux jeunes 37 %
myéloblastes 22 %

Plaquettes 103.000

Erythroblastes 25 %.

Dans la moelle : 20 % de myéloblastes,
23 % de promyélocytes,
32 % d'éléments rouges.
Une grande richesse en mégacaryocytes.

La ponction de rate montrait une transformation myélo-érythroblastique, et la biopsie osseuse une myélofibrose manifeste, avec présence de mégacaryocytes et d'éléments érythroblastiques assez abondants.

Lors de la numération suivante, le taux des myéloblastes était retombé à 9 %.

3° - Plaquettes -

Leur étude a porté sur 55 cas.

Nous avons retrouvé :

25 fois un chiffre de plaquette normal (45 %)

20 fois une hypoplaquettose (37 %)

10 fois une hyperplaquettose (18 %)

Dans 2 de ces cas; le chiffre initial de plaquettes dépassait 1 million par mm3.

De telles hyperplaquettoses ont été relevées mais ce fait est surtout noté après splénectomie.

Nous avons noté comme ROHR (59-60) la présence fréquente de formes géantes.

4° - Erythroblastose sanguine -

Etudiée sur 71 cas a montré :

24 fois une érythroblastose nulle

33 fois " " inférieure à 5 %

14 fois " " supérieure à 5 %

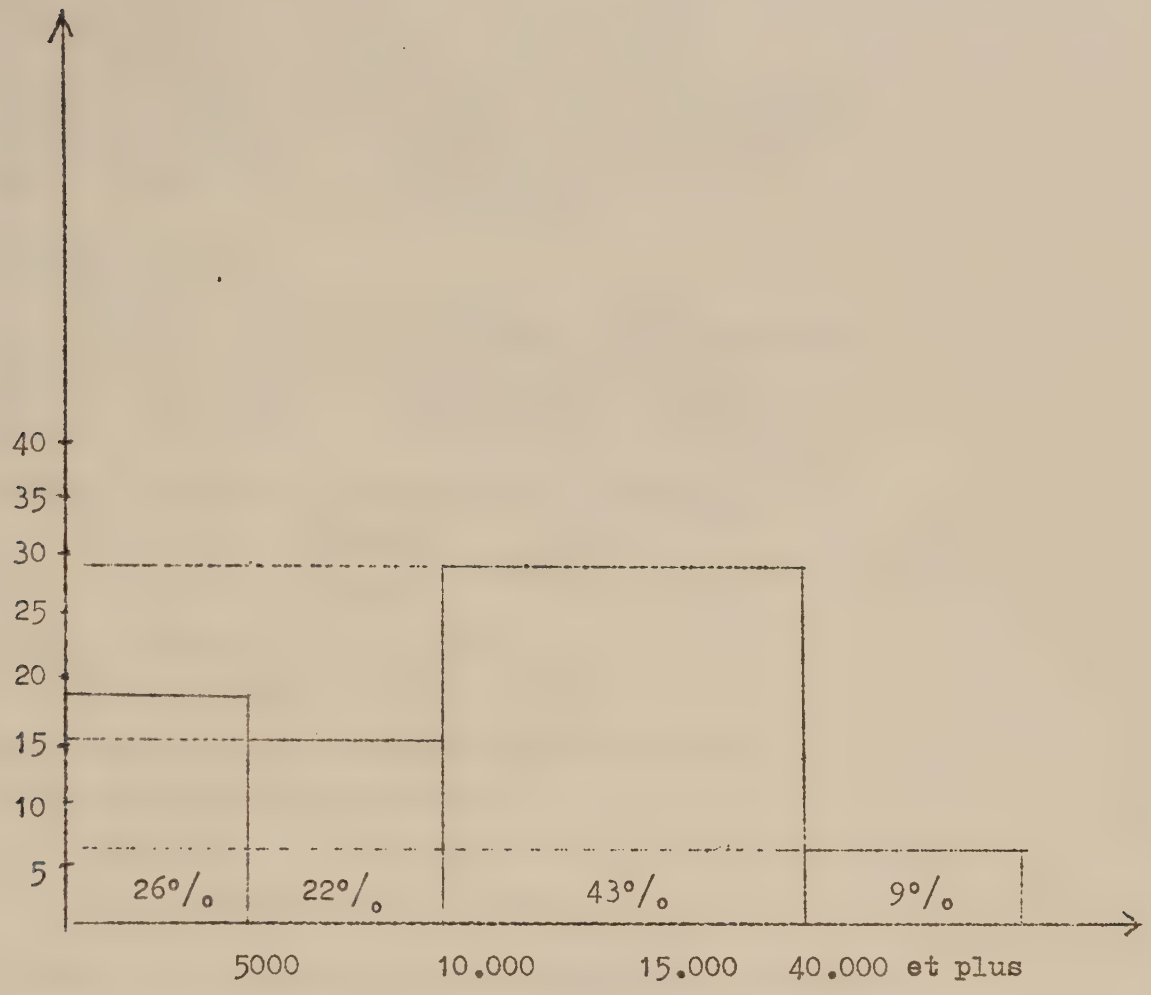
dont une fois à 81 %.

5° - Les réticulocytes ont été recherchés 18 fois sur 71 malades.

4 fois entre 0,5 et 1,5 % (chiffre normal pour WINTROBE).

14 fois supérieur à 1,5 % avec un maximum de 9 %, dans une observation.

LEUCOCYTOSE INITIALE



LEUCOPENIE

LEUCOCYTOSE NORMALE

HYPERLEUCOCYTOSE

En conclusion, lors de l'examen initial de nos malades, les données de l'hémogramme sont les suivantes :

1/ - Globules rouges -

diminués dans 60 % des cas (moins de 4 millions par mm3)
normaux dans 25 % " " (entre 4 et 5 " " ")
augmentés dans 15 % " " (supérieurs à 5 " " ").

2/ - Globules blancs -

augmentés dans 50 % des cas (supérieurs à 10.000 par mm3)
diminués dans 27 % " " (moins de 5.000 par mm3)
normaux dans 23 % " " (entre 5 et 10.000 par mm3).

avec une neutrocytose augmentée dans 50 % des cas
" " " diminuée " 35 % " "
" " " normale " 15 % " "

avec une éosinophilie dans 34 % des cas
" " éosinopénie " 34 % " "
un chiffre normal d'éosinophiles dans 32 % des cas.
et une basophilie dans 43 % des cas
" basopénie " 52 % " "
un chiffre normal dans 5 % des cas.

3/ - On retrouve des éléments granuleux jeunes dans 80 % des cas.

4/ - Une myéloblastose périphérique dans 30 % des cas.

5/ - Les plaquettes enfin sont :
normales dans 45 % des cas
diminuées " 37 % " "
augmentées " 18 % " "

6/ - Quant à l'érythroblastose sanguine on la retrouve dans 66 % des cas.

B - Myélogramme -

Il a été étudié 57 fois à la période initiale :

- La dureté de l'os a été notée très marquée dans 6 cas, et dans 3 cas il a été impossible à pratiquer en raison de la dureté extrême de l'os.

- La richesse de la moelle a été précisée :
  - . moelle pauvre ou très pauvre dans 21 cas
  - . aplasique 1 fois
  - . très riche 2 fois
  - . normale 33 fois.

L'étude systématique des différents éléments du myélogramme a confirmé l'extrême polymorphisme.

a) - La lignée granuleuse est dans 86 % des cas normale ou très légèrement élevée. Des chiffres extrêmes de 78 % ont été retrouvés.

b) - La lignée lymphomonocytaire est normale,

c) - Les plasmocytes sont retrouvés à un taux moyen de 1,6 %.

d) - Les formes jeunes anormales sont constamment présentes lorsqu'elles existent dans le sang périphérique mais nous n'avons jamais retrouvé ces éléments lorsqu'ils manquaient dans l'hémogramme.

e) - L'érythroblastose médullaire est souvent très élevée. Elle a dépassé six fois 40 % dont une fois 77 % et une fois 88 %.

Madame DRAPIER (28) n'a retrouvé que rarement une érythroblastose supérieure à 35 %. Signalons d'emblée que le plus souvent à une moelle normale ou riche va succéder une phase d'apauvrissement médullaire.
DORNIER (27) rapporte un cas de splénomégalie myéloïde suivi 9 ans chez lequel la moelle d'abord riche, s'est apauvrie progressivement.

Il conclut en affirmant que ces deux aspects de la moelle ne sont pas deux formes cliniques mais deux phases successives des splénomégalies myéloïdes.

C - Splénogramme -

a été étudié 40 fois à la période initiale de la maladie :
- 2 fois sur des pièces opératoires comme nous l'avons vu,
- 38 fois par ponction splénique.

Dans tous les cas l'aspect typique était retrouvé : remplacement de la formule lymphomonocytaire par une formule très polymorphe, caractérisée essentiellement par la présence d'éléments myéloïdes leucocytes granuleux et érythroblastes.

= Dans toutes nos observations nous avons retrouvé une augmentation globale de la série granuleuse.

Les éléments de celle-ci représentent un pourcentage qui va de 25 à 74 % avec des cellules à tous les stades de maturation.

= Les érythroblastes de tous les types vont dans nos observations de 7 à 118 % des élémonts blancs avec une moyenne de 29 % environ.

= Les lymphomonocytes sont toujours diminués.

Il existe des observations où leur taux reste relativement important (11 observations où leur taux était supérieur à 30 %).

MOESCHLIN (49) insiste sur la nécessité pour le diagnostic de la persistance d'un fond lymphomonocytaire important au moins égal à 30 %.

Cependant dans la moitié des cas environ de nos observations, la lymphomonocytose était basse, inférieure à 30 % et dans 3 cas inférieure à 10 %.

Nos chiffres corroborent les affirmations de BOUSSER considérant un chiffre minimum de 30 % comme sans valeur.

= Les mégacaryocytes sont parfois abondants mais ils sont inconstants.

BENARD et Coll (4) signalent deux cas de splénomégalie myéloïde opérés où le nombre de mégacaryocytes était faible après ponction de rate, alors que ceux-ci étaient nombreux dans les empreintes de la tranche de section.

En conclusion :

On voit que la ponction splénique représente le temps essentiel du diagnostic, apportant la preuve de la métaplasie myéloïde.

Dans toutes nos observations cet examen n'a jamais été mis en défaut.

Aucun incident de ponction splénique n'a été noté chez nos malades.

D - Quant à la ponction biopsie hépatique, elle n'a été pratiquée que trois fois.

Elle a montré un aspect typique de métaplasie myéloïde toujours concordant dans nos observations.

7/ - <u>La biopsie osseuse</u> -

Nous avons pu pratiquer cet examen chez 22 de nos malades.

C'est également un des éléments majeurs du diagnostic permettant en outre de fixer exactement l'état médullaire et osseux.

L'importance de cet examen est reconnue par tous les auteurs WAITZ (16-68), MARCHAL, DUHAMEL, Mme PERLÈS (47), PITCOCK (53), JACQUILLAT (34), CAZAL (18-19).

Dans trois de nos observations le fragment prélevé était insuffisant pour être correctement interprété et aucune conclusion ne pu être tirée.

Nous avons essayé de classer nos observations en deux groupes :

- d'une part les cas où n'existait qu'une myélofibrose
- d'autre part les observations où nous avons retrouvé une ostéo-myélosclérose.

1 - Dans les observations du premier groupe, nous avons observé des faisceaux de tissu fibreux plus ou moins subdivisés.

Les cellules hématopoïétiques étaient très diminuées formant souvent des ilôts d'hyperplasie réactionnelle. Il nous a semblé que les mégacaryocytes étaient les éléments les plus persistants.

Cette opinion est confirmée par d'autres auteurs (WAITZ 67 - 68).

Dans une de nos observations nous notions la présence de mégacaryoblastes.

Les normoblastes formaient dans la majorité des cas des foyers assez abondants à l'intérieur des ilôts résiduels de la moelle.

Dans 6 de nos 19 observations nous avons relevé un tel aspect.

2 - Dans les observations du deuxième groupe, les plus nombreuses (13 malades) existait dès la biopsie initiale, une ostéomyélosclérose.

L'os néoformé se développe au contact de la myélofibrose et nous avons retrouvé des zones de transition entre la fibrose médullaire et l'os néoformé.

Les spicules osseux sont englobés par une sclérose collagène avec disparition quasi totale des éléments cellulaires.

Il persiste cependant quelques mégacaryocytes souvent monstrueux.

L'examen histologique permet de préciser la morphologie de la néo-ossification qui peut être de différents types comme l'ont décrit KERNEIS et SAVOIE (38).

Bien que d'allure caractéristique, l'ostéomyélosclérose n'est pas toujours très développée. Nous l'avons cependant retrouvée dans 68 % de nos observations.

Il semble par contre que la myélofibrose soit un signe constant de la splénomégalie myéloïde (WAITZ 67).

Cette myélofibrose semble évoluer dans la majorité des cas vers l'ostéosclérose (BOUSSER) comme l'a montré l'étude de nos observations.

Nous avons en effet pu pratiquer de nouvelles biopsies chez des malades revus après un certain temps d'évolution et cette aggravation de l'état médullaire est nettement apparue.

Ceci est d'ailleurs confirmé par la littérature (KELLEY(37).

8/ - Les radiographies osseuses -

- C'est par une exploration radiologique soigneuse du squelette que peut souvent être mise en évidence l'ostéosclérose.

- Nous avons pratiqué cette exploration dans 63 cas.

- Des radiographies systématiques étaient demandées pour le bassin ,les fémurs, la colonne, les mains et les pieds.

- Sur ces 63 séries de clichés, nous avons reconnu des images radiologiques 44 fois soit 70 % des cas, 19 fois nous ne notions aucun aspect radiologique anormal.

Ce pourcentage est en accord avec celui de BOUSSER (10) et d'autres auteurs, en particulier ROHR (60) et CROIZAT (60%) (22-24).

Par contre LINMAN et BETHEL (42) pensent au contraire que les manifestations radiologiques sont plus rares.

Madame DRAPIER a mis en évidence dans les deux tiers de ses observations, des modifications osseuses radiologiques spécifiques.

Il semble admis que l'on ne puisse pas tirer de l'existence précoce d'images radiologiques, un argument défavorable du pronostic. Cette opinion est également celle émise par KELLEY-COOPERMAN (37).

Nous devons insister d'emblée sur le fait que ces radiographies initiales étaient prises dans un grand nombre de cas, précocément après le début apparent de la maladie.

Nous avons déjà signalé la difficulté de préciser le début réel de la maladie.

CARPENTER et FLORY (17) pensent qu'il faut un délai assez important (3 ans) pour que l'ostéosclérose devienne visible.

BOUSSER (10) pense que ce délai est de l'ordre de 2 ans en moyenne du moins pour les formes habituelles de la maladie.

L'étude des 44 cas avec ostéosclérose a montré :

a) Une atteinte fémorale manifeste dans 36 cas soit 81 % des cas et son atteinte isolée dans 11 observations (25%).

b) La colonne était touchée dans 28 cas soit 63 %, son atteinte isolée n'a été retrouvée qu'une fois.

c) Le bassin présentait des lésions typiques dans 31 cas soit 70 % mais nous n'avons jamais retrouvé son atteinte isolée.

d) Enfin l'atteinte concomitante de ces trois types de lésions osseuses s'est vue dans 12 cas soit 26 %.

e) Reste à signaler que nous n'avons jamais trouvé d'atteinte osseuse au niveau des mains et des pieds, mais quatre fois une atteinte du crâne, trois fois une atteinte costale mais dans ces observations il existait des lésions radiologiques multiples.

Par contre dans un cas, il a été noté des lésions tibiales isolées.

Les lésions radiologiques que nous avons rencontrées étaient de deux types :
1 - Des images de condensation 42 fois (94%) avec dans certains cas disparition totale de la structure du tissu spongieux.
2 - et des images de raréfaction 2 fois, qui ont été notées au niveau de la colonne lombaire et du bassin.

A côté de ces deux types d'images, l'étude systématique des fémurs nous a permis de retrouver dans près de deux tiers des cas, un rétrécissement du canal médullaire. Nous n'avons pas retrouvé par contre l'image de "feuilletage" de la corticale telle que l'ont décrite ROSENTHAL et ERF (62).

Nous n'avons jamais retrouvé non plus de réaction périostée.

Cette réaction périostée, considérée comme exceptionnelle a été cependant décrite dans deux observations par LAYANI, DURUPT et ASCHKENASY (40).

Enfin, si la forme extérieure de l'os n'est pas modifiée, nous avons noté cependant dans certains de nos cas, de discrètes irrégularités de la limite osseuse externe.

En conclusion :

Nous pouvons au terme de cette étude radiologique, dire que les lésions sont fréquentes : 70 % des cas.

L'atteinte plurifocale se retrouve dans 22 % des cas, fémur, bassin et colonne étant touchés dans un nombre d'observations relativement égal.

Mais s'il n'est pas rare de trouver une atteinte isolée du fémur, il n'en est pas de même pour le bassin et la colonne.

9/ Trois explorations

ont été pratiquées chez certains de nos malades, mais à une date variable par rapport à celle de l'examen initial, et sur un nombre de cas trop restreint pour que nous puissions en faire état.

Ce sont :

1) L'étude isotopique

par injection de fer radio-actif (Fe 59) qui permet de préciser l'érythro formation médullaire et extra médullaire,

et par le marquage des hématies par le chrome radioactif (Cr 51) mesurant la durée de vie des globules rouges.

Parmi nos malades, quatre d'entre eux ont déjà fait l'objet d'une publication. Les résultats de ce mode d'exploration semblent très prometteurs et les travaux se poursuivent dans le service du Professeur J.BOUSSER.

2) Leucoconcentration

Nous avons constaté très fréquemment (80% des cas environ) le passage de mégacaryocytes dans le sang (33).

Le nombre de malades ayant subi cette exploration est encore trop faible pour une statistique valable.

3) Dosage des phosphatases alcalines des polynucléaires.

Aucune conclusion ne peut être tirée du petit nombre de résultats en notre possession.

Nos résultats actuels montrent une élévation de ce taux dans environ 50 % des cas, un taux normal voir abaissé dans l'autre moitié des cas.

Conclusion de la période initiale :

I - C'est le plus souvent pour une atteinte de l'état général que l'on est amené à voir le malade pour la première fois, que cette atteinte soit isolée ou associée à d'autres manifestations (hémorragiques parfois, douleurs osseuses exceptionnellement).

II - Dès le premier examen clinique, on retrouve dans la grande majorité des cas, une grosse rate parfois énorme, associée à un gros foie et beaucoup plus rarement à des adénopathies.

Mais si, comme nous l'avons vu, les douleurs osseuses sont rarement révélatrices, dans 7 % des cas, ces douleurs sont retrouvées à l'examen.

III - C'est naturellement sur les données de l'examen hématologique que le diagnostic pourra être posé avec certitude.

L'hémogramme montre :

. que dans 60 % des cas il existe une anémie inférieure à 4 millions par mm3, avec des lésions globulaires dans 92 % des cas.

. Les leucocytes sont augmentés dans 50 % de nos observations avec neutrocytose élevée dans 50 % des cas.

. Il existe dans 80 % des cas des éléments granuleux jeunes et les myéloblastes sont retrouvés dès le premier examen, dans près de 30 % des dossiers de notre série mais le plus souvent à un taux minime.

. Les plaquettes sont en général à un taux normal.

. L'érythroblastose sanguine est retrouvée dans 66 % des cas.

IV - Le myélogramme :

est souvent difficile à réaliser en raison de la dureté de l'os.

Il existe un extrême polymorphisme dans les résultats du myélogramme.

Un fait notable à côté de la valeur normale de la série granuleuse, est l'érythroblastose médullaire souvent très élevée.

V - Le splénogramme :

est d'emblée révélateur.

Dans la totalité des cas où nous l'avons pratiqué il confirme la transformation myéloérythroblastique.

VI - Il en est de même de la biopsie osseuse qui dans 68 % des cas a montré dès la période initiale l'existence d'une ostéomyélosclérose.

VII - Les radiographies osseuses enfin montrent une atteinte dans 70 % des cas environ.

Colonne, bassin et fémur semblent également atteints mais l'atteinte isolée d'un de ces segments osseux ne semble se voir que pour le fémur.

Au terme de cette étude de la période initiale de 71 observations de splénomégalie myéloïde, nous voyons que le diagnostic repose sur trois éléments essentiels :

. Les lésions globulaires,

. Le splénogramme,

. La biopsie osseuse.

IIè PARTIE

ETUDE DE L'EVOLUTION

Dans cette seconde partie de notre travail nous allons étudier les caractères évolutifs de la maladie et nous suivrons le plan suivant :

I - Evolution de la maladie chez les patients suivis dans le service jusqu'à leur décès.

A - Après l'étude des durées de survie,

B - Recherche des corrélations entre les durées de survie et les signes cliniques et biologiques.

Cette recherche a été effectuée successivement de deux manières :

1°) Dans la première partie les malades ont été classés en fonction de leur durée de survie et dans chacun des groupes considérés, nous avons recherché l'existence de signes communs cliniques ou biologiques.

2°) Dans la deuxième partie, la même population de malades a été classée au contraire en fonction des paramètres cliniques et biologiques, et pour chaque groupe de malades présentant un signe commun, nous avons dressé les courbes de survie indiquant le pourcentage des survivants du groupe en fonction du temps écoulé.

Il est évident que ces deux approches du problèmes ont conduit à des conclusions identiques sur l'existence ou la non existence de corrélations.

La seconde approche permettant toutefois une description quantitative plus claire des phénomènes.

C - Nous terminerons l'étude de ces malades décédés en passant en revue les causes reconnues du décès.

II - Modalités évolutives de l'affection en étudiant quelle a été l'évolution des signes initiaux, quels nouveaux signes sont apparus, comment ont évolué les données de l'hémogramme.

Nous terminerons enfin, par une étude des rares cas ayant une longue survie (supérieure à 7 ans).

I - MALADES SUIVIS JUSQU'A LEUR DECES

A - Durée de survie

La mort de ces 27 malades est survenue dans des délais variables :

14 sont décédés en moins d'un an, dont 6 dans les 6 premiers mois,

6 sont décédés après une survie de moins de 2 ans.

4 sont décédés après une évolution qui s'est échelonnée entre 2 et 5 ans.

1 malade est décédé après 5 ans et demi.

2 ont survécu plus de 7 ans :

- 10 ans pour l'un
- 8 ans pour l'autre.

Nous avons calculé le délai de survie d'après la découverte du premier symptôme typique clinique ou biologique. Ceci est naturellement arbitraire car il est vraisemblable que le début de l'affection se fait en réalité un certain temps avant la première manifestation apparente.
Nous reverrons ce problème plus loin.

B - Classification des malades en fonction de leur durée de survie.

1°) Nous étudierons successivement les cas des malades :

a) Décédés en moins d'un an,
b) ceux décédés après une évolution comprise entre 1 et 2 ans,
c) ceux dont la survie a duré entre 2 et 7 ans.
d) et nous terminerons par nos deux observations qui ont été suivies pendant plus de 7 ans.

a) 14 malades sont décédés en moins d'un an ce qui représente près de 52 % des observations.

Ces formes d'évolution aiguë ne semblent pas exceptionnelles.

RIONDET dans sa thèse en décrit une série de huit (57).

PITTALUGA (54) a rapporté des cas semblables.

L'examen clinique de ces malades montrait :

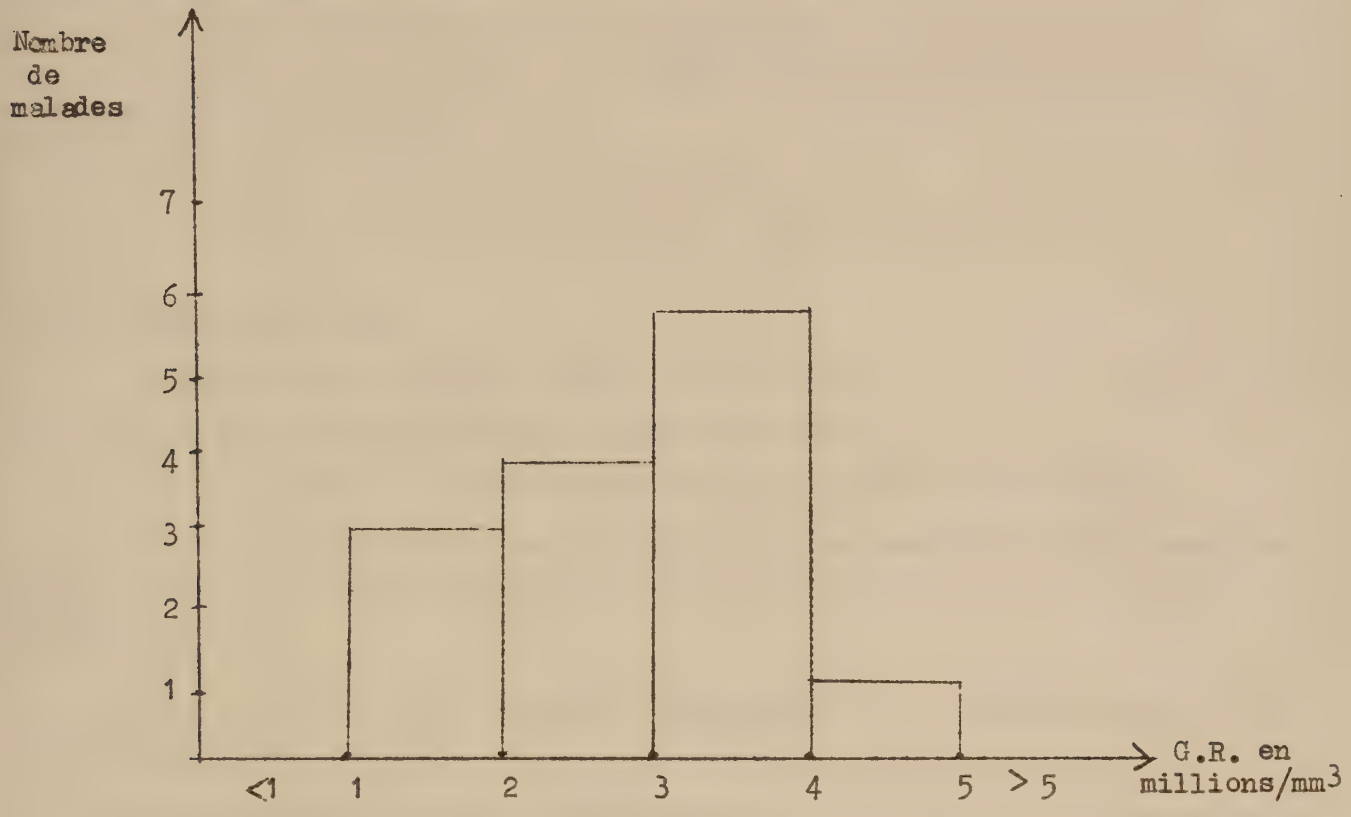
- une rate pathologique dans 12 cas, dont 4 fois débordant l'ombilic.

Une seule fois existait d'emblée une splénomégalie monstrueuse et douloureuse.

- Le foie était normal 7 fois, modérément augmenté 5 fois, énorme 2 fois.
- Des adénopathies manifestes existaient dans 5 cas.
- Deux malades avaient une ascite.
- Un seul des douleurs osseuses.

Sur le plan hématologique :

- Six de nos malades avaient une anémie comprise entre 3 et 4 millions par mm3.
- Trois malades avaient une anémie comprise entre 1 et 2 millions, quatre autres entre 2 et 3 millions.
- Un seul avait plus de 4 millions de globules rouges.



- L'étude de la leucocytose et de la formule leucocytaire a permis de retrouver :

5 hyperleucocytoses dont une a plus de 72.000/mm3

6 leucopénies

3 leucocytoses normales.

Nous avons noté également :

6 neutropénies, 5 éosinophilies, 5 basophilies.

Dès l'examen hématologique initial, nous avons mis en évidence :

10 fois sur 14, soit dans 71 % des cas une myélémie comprise entre 3 et 42 % avec une moyenne de 12,4 %.

8 fois sur 14 une érythroblastose sanguine comprise entre 4 et 16 %.

Enfin dans 4 de nos observations existait une myéloblastose sanguine entre 3 et 9 %.

b) Six malades ont été suivis pendant toute la durée de leur survie qui s'est étendue sur moins de deux ans.

Sur le plan clinique

- 2 malades avaient une rate énorme, douloureuse et une fois compressive.
- 3 malades avaient une rate volumineuse, dont le bord inférieur dépassait les fausses côtes sans atteindre l'ombilic.
- 1 fois la rate n'était que de volume modéré.
- Le foie était normal 4 fois, modérément augmenté 2 fois.

Sur le plan hématologique

- 3 fois existait une anémie entre 2 et 3 millions
- 2 fois le nombre de globules rouges était normal
- Une fois existait une anémie inférieure à 2 millions de GR par mm3.

L'étude des leucocytes a permis de préciser l'existence d'une hyperleucocytose 3 fois, d'une leucopénie 1 fois, d'une myélémie 5 fois entre 5 et 39 % avec une moyenne de 20,8 %.

Chez 3 malades sur les 6, existait une myéloblastose sanguine initiale à un taux compris entre 1 et 4 %.

L'érythroblastose sanguine a été retrouvée chez tous les malades de ce groupe à un taux compris entre 2 et 18 %.

c) Les formes ayant évolué pendant une période qui s'étend de 2 à 7 ans sont au nombre de cinq.

Sur le plan clinique

La rate était grosse 2 fois, modérée 1 fois, énorme 1 fois.

Chez un malade une splénectomie avait été pratiquée.

Le foie était normal 2 fois, 3 fois modérément augmenté.

Sur le plan hématologique

Dans 3 cas sur 5, existait une anémie comprise entre 3 et 4 millions.

L'étude des globules blancs a montré :

- 2 myéloblastoses initiales entre 1 et 7 %.
- 5 myélémies entre 1 et 12 % avec une moyenne de 7,2 %.

Une érythroblastose sanguine dans 4 cas dont une fois à 81 %.

d) Deux malades ont eu une survie qui a dépassé 7 ans (obs 35-66).

Une fois la rate était grosse, une fois modérée.

Une fois le foie était normal, une fois modérément augmenté.

L'anémie était une fois marquée (2, 3 millions) mais dans l'autre cas le nombre de GR était normal.

L'étude leucocytaire a montré une fois sur les 2 cas une myéloblastose.

(Nous étudierons ces formes plus loin).

2° - Etude des observations en fonction de la clinique et des signes hématologiques initiaux. Courbes de survie.

GENERALITES :

- L'étude des durées de survie a été entreprise en limitant la population considérée aux 27 cas, parmi les 71, qui ont pu être suivis jusqu'à leur décès.

- Pour chacun de ces malades, on a pu ainsi définir un "temps de survie" (exprimé en années et demi-années) qui est le temps écoulé entre l'examen initial et le décès.

- Il importe dès à présent de noter qu'en restreignant l'étude à cette sous population extraite des 71 cas (faute de pouvoir considérer sous l'angle de la survie les autres observations) on introduit une déformation statistique systématique et les conclusions chiffrées absolues auxquelles on aboutit (moyennes de survie, courbes de survie) doivent être accueillies avec précaution.

- Par contre, ainsi qu'on le verra plus loin, les conclusions résultant des comparaisons de survie entre plusieurs sous groupes seront plus significatives.

- Il convient toutefois d'observer, que l'on connaît le sens de la déformation systématique mentionnée ci-dessus : il est clair que les pourcentages ou durée de survies obtenus sur la sous population des 27 malades retenus, seront dans tous les cas plus pessimistes que ceux qui auraient été obtenus sur l'ensemble des malades et cela pour deux raisons :

1°) Les cas non retenus parce que non suivis jusqu'au décès, sont tous des malades qui ont survécu au moins quelques temps après avoir été perdus de vue. Leur temps de survie moyen est donc certainement nettement supérieur à celui des malades étudiés.

2°) Pour certains des malades étudiés, le premier examen a pu n'intervenir que quelques temps après le début réel de la maladie.
Pour ces malades, le "temps de survie" est alors inférieur à la durée de survie réelle.

METHODES :

Dans ce qui suit, la méthode employée a consisté à déterminer la "courbe de survie" pour la population totale (27 sujets) et pour tous les sous groupes présentant une homogénéité sur le plan de chaque paramètre biologique ou clinique.

Cette courbe donne pour chaque temps de survie "t" (en abcisse) le pourcentage (en ordonnée) de la population ou du sous groupe considéré restant en vie après "t" années.

Elle s'obtient à partir d'un tableau du type suivant, correspondant à la population totale (Tableau I).

Le nombre de malades restant en vie après "t" années ("t" = temps de survie) s'obtient aisément à partir de la liste de survie suivante classée par temps de survie.

Observation n°	4	17	58	60	62	64	7	14	20	13	51	61	69	71	28	40
Temps de survie	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1,5	1,5
Observation n°	10	23	42	45	15	48	34	33	32	35	66					
Temps de survie	2	2	2	2	2,5	3	3,5	5	5,5	8	10					

Cette liste montre que pour l'ensemble de la population considérée (27 cas) le temps de survie moyen est de 2,2 années.

Le temps de survie médian, c'est à dire le temps pour lequel 50 % de la population a un temps de survie supérieur, et 50 % un temps de survie inférieur est d'environ un an.

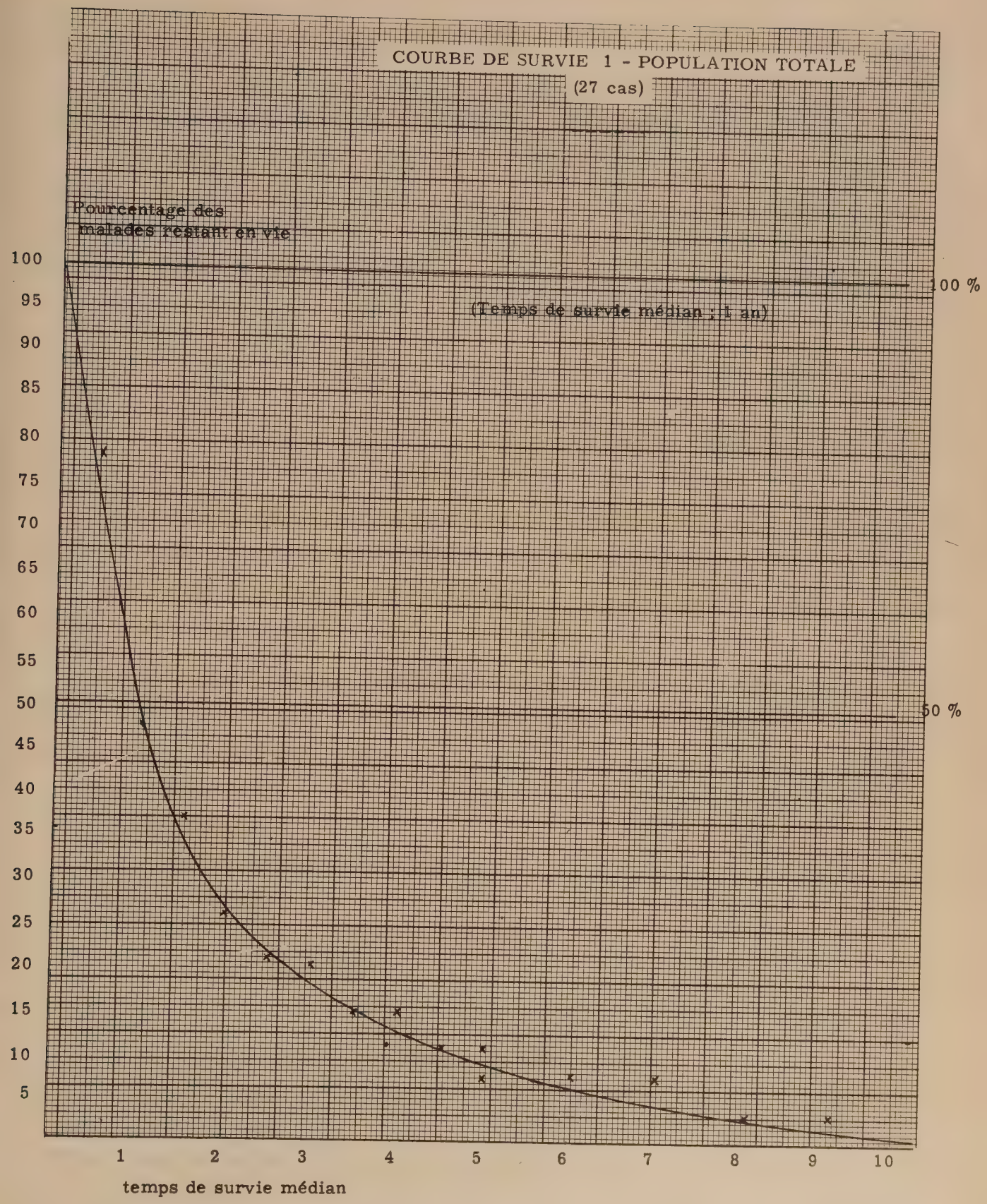
Rappelons toutefois (voir ci-dessus) qu'il convient de ne pas attacher une importance excessive à ces chiffres qui sont certainement inférieurs pour les raisons déjà évoquées aux durées de survie moyenne et médiane de la splénomégalie myéloïde.

La courbe de survie n° 1 correspondant au tableau I est figurée ci-après. Elle montre que :

48 % des malades sont en vie après 1 an
26 % " " " " 2 ans
10 % " " " " 5 ans.

TABLEAU I

Temps de survie (années)	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	7	8	9	10
Nombre de malades survivants	27	21	13	10	7	6	5	4	4	3	2	2	1	1	0
Pourcentage correspondant	100	78	48	37	26	22	20	15	15	11	7,5	7,5	3,5	3,5	0


COURBE DE SURVIE 1 - POPULATION TOTALE
(27 cas)
Pourcentage des malades restant en vie
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
100 %
(Temps de survie médian : 1 an)
50 %
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
temps de survie médian

SURVIE ET PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous avons étudié dans ce qui suit comment variaient les courbes de survie en fonction des différents paramètres cliniques et biologiques.

A cet effet, nous avons divisé la population des 27 cas, en 2 ou plusieurs sous populations présentant chacune une homogénéité sur le plan du paramètre considéré : par exemple pour le taux des G.R., nous avons considéré trois sous populations d'importance égale :

Anémie 3,7 << 4,5 : 9 cas
" 2,6 << 3,6 : 9 cas
" << 2,5 : 9 cas.

Pour chacun de ces groupes et sur un même graphique la courbe de survie a été tracée comme il a été dit au paragraphe précédent.

Si les courbes se recouvrent sensiblement ou s'entrecroisent, on peut en conclure qu'il n'y a pas de corrélation nette entre le paramètre considéré et la survie.

Dans le cas contraire on met en évidence pour chaque temps de survie le pourcentage relatif de survivants dans chaque sous groupe.

L'influence du paramètre considéré peut être ainsi mis en évidence de façon quantitative et significative malgré le nombre restreint de cas étudiés.

Les différents paramètres étudiés seront :

- La splénomégalie
- L'hépatomégalie
- Le chiffres de globules rouges,
- La leucocytose,
- Le taux des éléments granuleux jeunes,
- La myéloblastose initiale.

1 - La rate -

L'étude faite sur nos 27 patients a révélé :

- 4 fois une rate énorme, atteignant la fosse iliaque gauche, débordant l'ombilic à droite (14 % des cas).
- 11 fois une rate volumineuse, dépassant l'ombilic (40 %).

- 9 fois une splénomégalie modérée, dont le bord inférieur dépassait les fausses côtes de plus de trois travers de doigts sans dépasser l'ombilic (33 %).

- 2 fois la rate avait paru normale lors de l'examen initial.

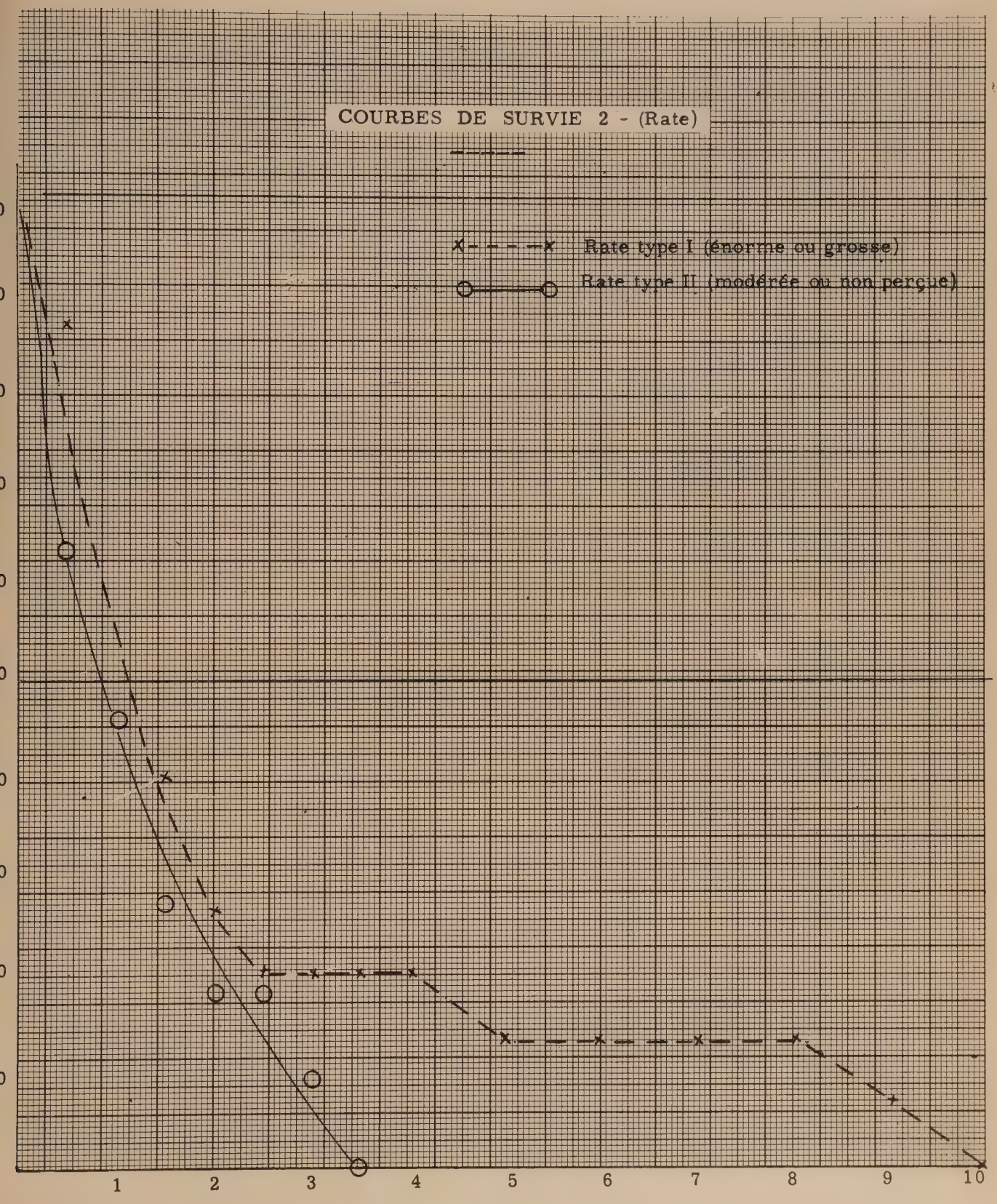
- 1 fois le malade avait été vu après une splénectomie.

Le tableau n°2 et les courbes correspondantes (n° 2) semblent montrer que l'absence de splénomégalie importante à l'examen initial est plutôt un symptôme défavorable du pronostic.

Cette affirmation semble confirmée par les cinq observations de LEWIS et SZUR (41) relatant l'histoire de malades chez qui la rate n'était pas perçue et dont la fin fut rapide.

Tableau 2 - Survie en fonction de la grosseur de la rate.

Temps de survie	Nb de cas	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	7	8	9	10
Rate ENORME	4	3	2	1	0										
Rate GROSSE	11	10	5	5	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	0
Total de ces deux types(I)	15	13	7	6	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	0
Idem en Pourcentage	100%	87	46	40	26,5	20	20	20	20	13	13	13	13	6,5	0
Rate modérée	9	7	5	3	2	2	1	0							
Rate non perçue	2	0													
Total de ces deux types(II)	11	7	5	3	2	2	1	0							
Idem en Pourcentage	100%	64	46	27	18	18	9	0							


COURBES DE SURVIE 2 - (Rate)
Rate type I (énorme ou grosse)
Rate type II (modérée ou non perçue)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

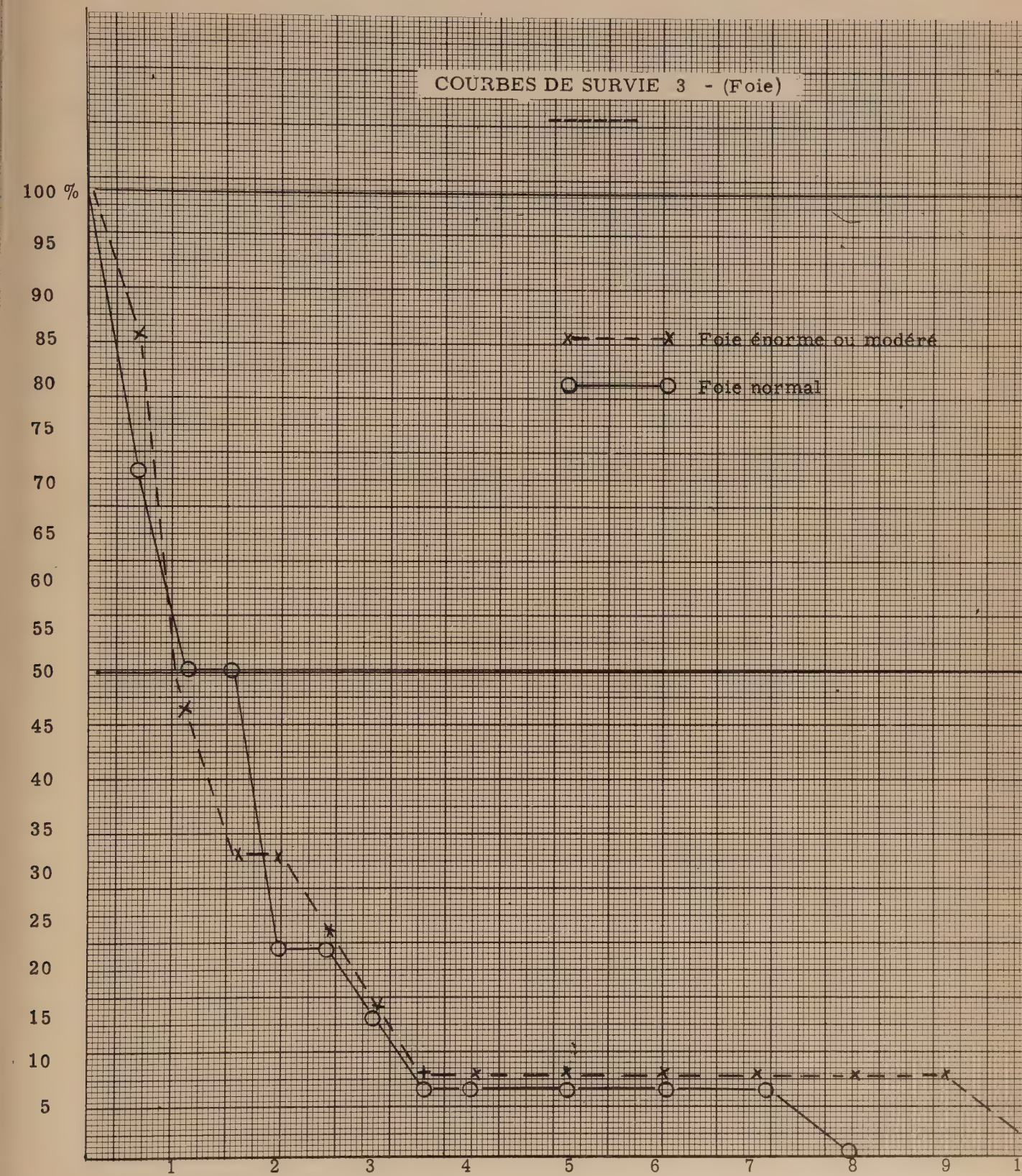
2 - Le foie -

a été également étudié sur 27 malades.

- 14 fois le foie a été considéré comme étant de volume normal (51%).
- 11 fois, modérément augmenté de volume (41%).
- 2 fois, existait une hépatomégalie très importante (8%).

TABLEAU N°3 (FOIE)

		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	7	8	9	10
FOIE ENORME ou MODERE	13	11	6	4	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0
en Pourcentage	100%	85	46	31	31	23	15,5	8	8	8,	8	8	8	8	0
FOIE NORMAL	14	10	7	7	3	3	2	1	1	1	1	1	0		
en pourcentage	100%	71	50	50	21	21	14	7	7	7	7	7	0		
FOIE ENORME(seul)	2	2	0												


COURBES DE SURVIE 3 - (Foie)
100 %
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Foie énorme ou modéré
Foie normal
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Il résulte du tableau ci-dessus n° 3, et des courbes courbes correspondantes n° 3, que la grosseur du foie est sans relation directe avec le pronostic de longévité.

Si pour les deux cas correspondant à des foies énormes, le décès est intervenu entre 6 mois et 1 an, on ne peut cependant en tirer aucune conclusion significative.

3 - Sur le plan hématologique -

Nous avons fait la même étude pour :

- Le chiffre des globules rouges,
- celui des globules blancs,
- celui des éléments granuleux jeunes,
- et enfin, celui des myéloblastes.

a) - Globules rouges :

Nous avons classé nos 27 malades en 3 groupes égaux selon leur nombre de globules rouges à l'examen initial :

= 1er groupe de malades : chiffre de globules rouges inférieur à 2 millions et demi par mm3.

= 2ème groupe de malades : chiffre compris entre 2,6 millions et 3,6

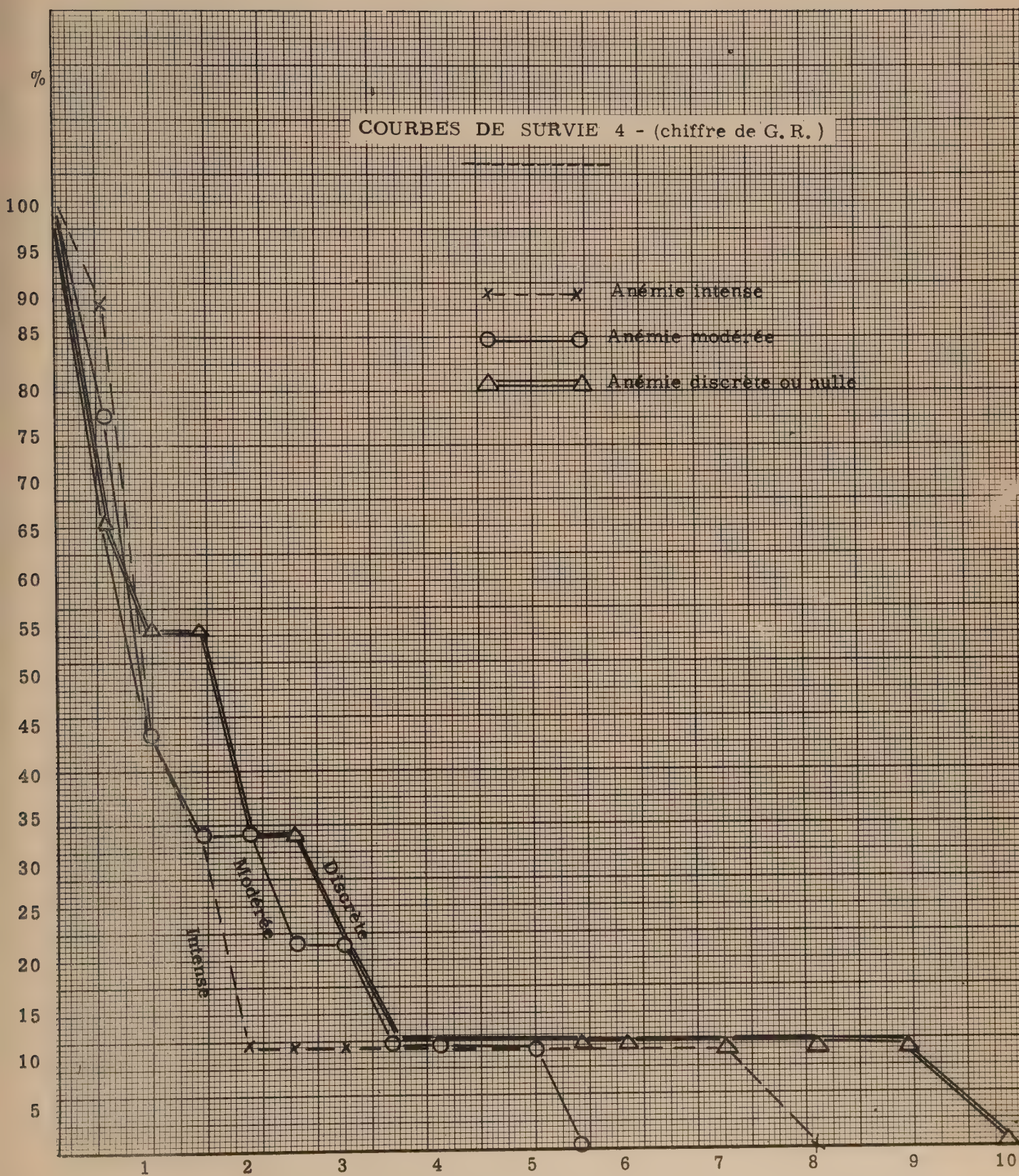
= 3ème groupe : chiffre compris entre 3,7 et 4,5 millions.

Aucun de nos malades n'avait plus de 4 millions et demi de globules rouges.

TABLEAU 4 - GLOBULES ROUGES

	Nb de cas	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	5	5,5	8	10
ANEMIE $\leq$ 2,5 M/mm3	9	8	4	3	1	1	1	1	1	1	0	
Pourcentage	100%	89	44	33	11	11	11	11	11	11	0	
ANEMIE 2,6 $\leq$ 3,6	9	7	4	3	3	2	2	1	1	0		
Pourcentage	100%	78	44	33	33	22	22	11	11	0		
NOMBRE DE G.R. 3,7 $\leq$ 4,5	9	6	5	5	3	3	2	2	1	1	1	0
Pourcentage	100%	66	55	55	33	33	22	22	11	11	11	

Il résulte du tableau ci-dessus (n° 4) et des courbes correspondantes (n°4) qu'une anémie intense soit liée à un décès rapide : 90 % des malades ayant moins de 2,5 millions de GR/mm3 à l'examen initial sont décédés en moins de 2 ans.
Un seul cas a survécu assez longtemps. (8 ans).
Rappelons que nous n'avons trouvé aucune polyglobulie parmi nos 27 malades décédés.


%
COURBES DE SURVIE 4 - (chiffre de G. R.)
Anémie intense
Anémie modérée
Anémie discrète ou nulle
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Discrète
Modérée
Intense

b) - Leucocytose -

La leucocytose sera étudiée en premier.

Nous avons classé nos observations en trois groupes :

= 1er groupe : chiffre de globules blancs normal.

= 2ème " : hyperleucocytose

= 3ème " : leucopénie.

C'est ainsi que nous relevons :

- 7 cas où la leucocytose est normale,
- 10 cas où existe une hyperleucocytose
- 10 cas où existe une leucopénie.

Du tableau ci-dessous n° 5, et des courbes correspondantes n° 5, on peut dégager la conclusion qu'un taux normal de globules blancs permet de prononcer un pronostic de survie nettement plus favorable qu'en cas de leucocytose ou de leucopénie.

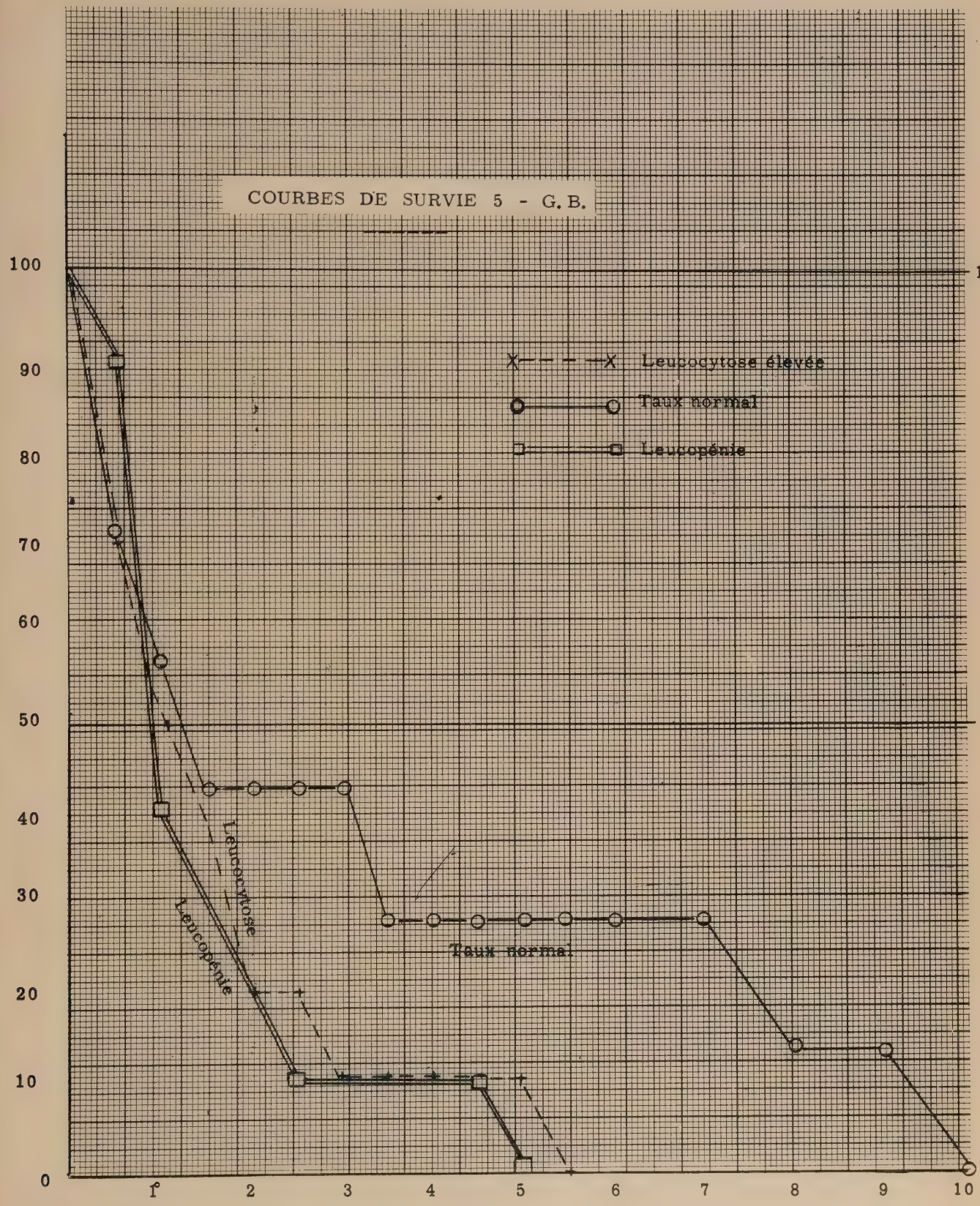
Pour ces deux types de perturbations, le pronostic est sensiblement équivalent.

A titre d'exemple, on constate que sur un total de malades de 27, le pourcentage des malades en vie 3 ans après le premier examen est de :

43 % pour les sujets ayant une leucocytose normale,
10 % pour ceux ayant une hyperleucocytose,
10 % pour ceux ayant une leucopénie.

TABLEAU N° 5 - GLOBULES BLANCS

		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	5	5,5	8	10
HYPERLEUCOCYTOSE	10	7 70%	5 50%	4 40%	2 20%	2 20%	1 10%	1 10%	1 10%	0 0		
LEUCOCYTOSE Nle	7	5 71%	4 57%	3 43%	3 43%	3 43%	3 43%	2 28,5%	2 28,5%	2 28,5%	1 14%	0 0
LEUCOPENIE	10	9 90%	4 40%	4 40%	2 20%	1 10%	1 10%	1 10%	0 0			


COURBES DE SURVIE 5 - G. B.
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
100 %
50
X- - - -X Leucocytose élevée
Taux normal
Leucopénie
Leucocytose
Leucopénie
Taux normal
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

c) Les éléments granuleux jeunes.

Nous les avons classés selon 3 catégories :

- de 0 à 5 % : 10 cas (1cr groupe)
- de 5 à 10 % : 8 cas (2è groupe)
- plus de 10% : 9 cas (3è groupe).

L'étude des tableaux ci-dessous (n°6) et des courbes (n°6) correspondantes semble montrer que contrairement aux idées généralement admises, il semble à tout le moins que la présence à l'examen initial de granuleux jeunes même en quantité notable ne soit pas de mauvais pronostic.

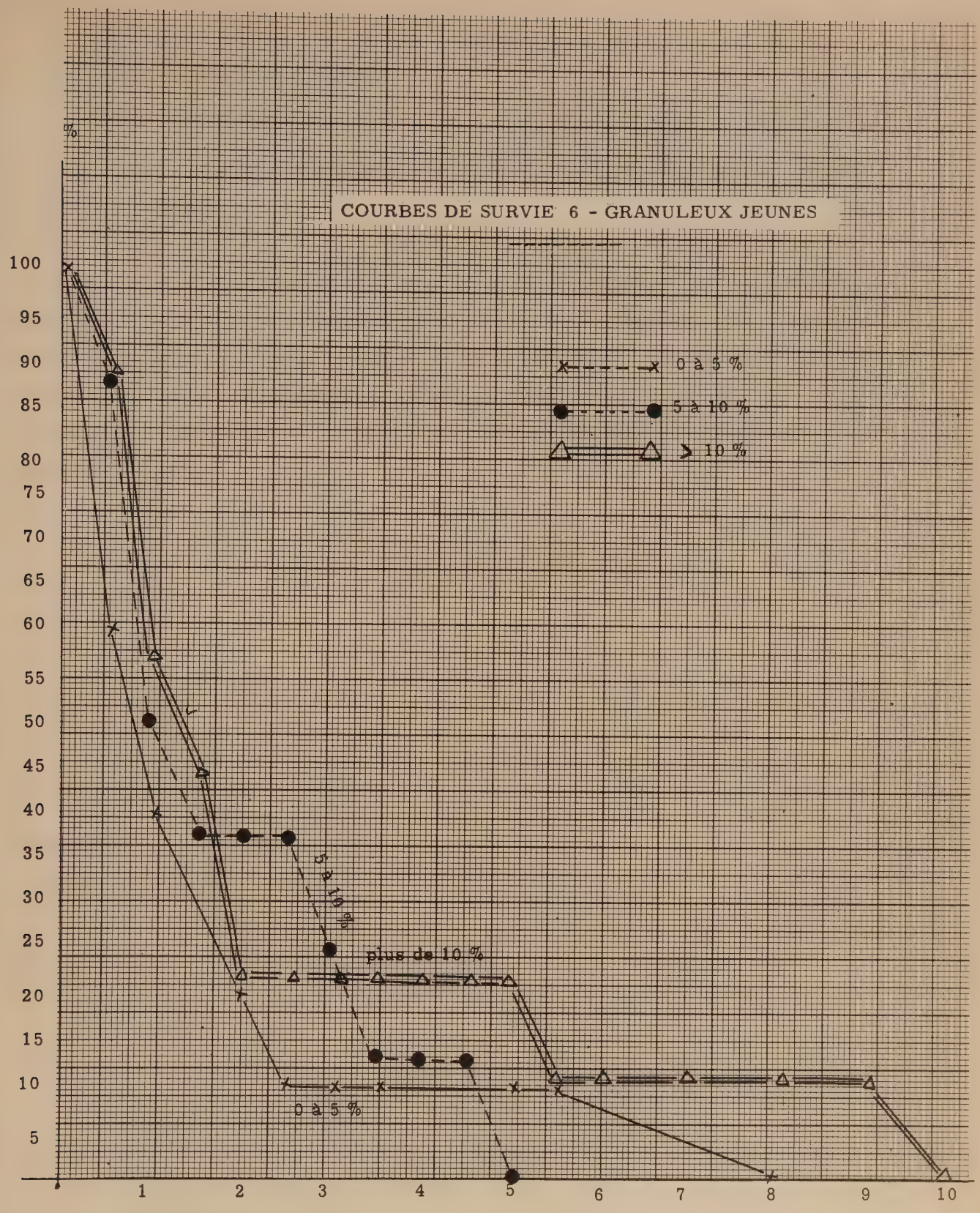
On voit par exemple qu'après 4 ans,

22 % des malades du 3è groupe sont encore en vie,

contre 10 % environ pour les deux autres groupes.

TABLEAU 6 - GRANULEUX JEUNES.

		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	5	5,5	8	10
De 0 - 5%	10	6	4	4	2	1	1	1	1	1	0	
Pourcentage	100%	60%	40%	40%	20%	10%	10%	10%	10%	10%	0	
de 5 - 10 %	8	7	4	3	3	3	2	1	0			
Pourcentage	100%	88%	50	38	38	38	25	13	0			
> 10%	9	8	5	4	2	2	2	2	2	1	1	0
Pourcentage	100%	89	56	44	22	22	22	22	22	11	11	0


%
COURBES DE SURVIE 6 - GRANULEUX JEUNES
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0 à 5 %
5 à 10 %
> 10 %
plus de 10 %
5 à 10 %
0 à 5 %

D) Les éléments myéloblastiques -

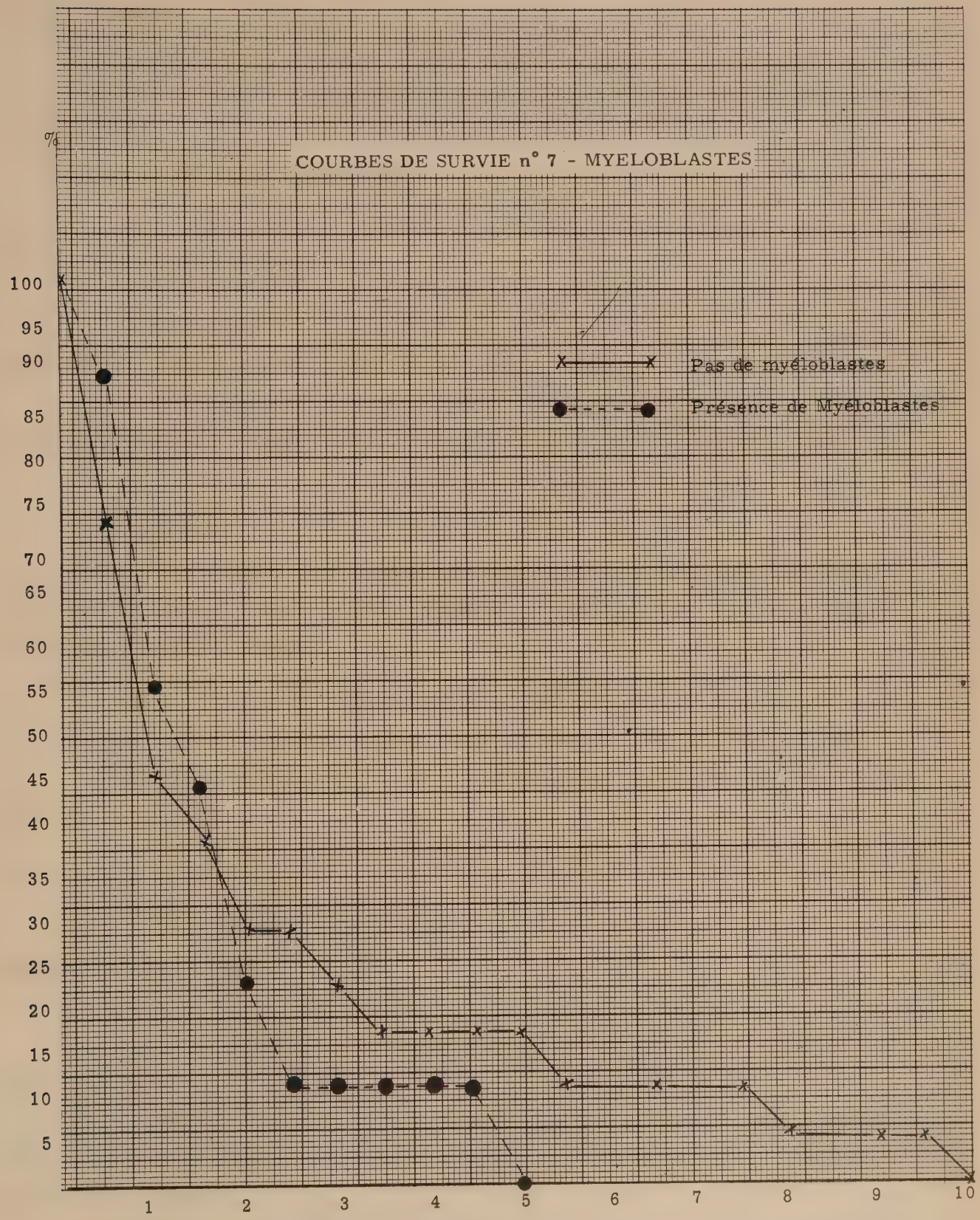
Nous les avons classés selon l'examen hématologique initial en deux groupes :

- d'une part le groupe de malades qui n'avaient pas de myéloblastes à l'examen initial (18 cas).
- d'autre part, ceux chez qui on retrouvait ces éléments jeunes (9 cas).

Le tableau ci-dessous n° 7 et les courbes n° 7 correspondantes montrent que la présence ou l'absence de myéloblastes n'est pas déterminante pour le pronostic de survie : en effet on constate selon l'époque considérée que, c'est tantôt dans le groupe de malades à myéloblastose tantôt dans l'autre groupe, que l'on trouve le pourcentage de survivants le plus nombreux, la différence de pourcentage restant toujours faible.

TABLEAU N° 7 - MYELOBLASTES

		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	5	5,5	8	10
Pas de myéloblastes	18	13	8	7	5	5	4	3	3	2	1	0
Pourcentage	100%	72	44,5	39	28	28	22	17	17	11	5,5	0
Avec myéloblastes	9	8	5	4	2	1	1	1	0			
Pourcentage	100%	89	55	44	22	11	11	11	0			


COURBES DE SURVIE n° 7 - MYELOBLASTES
%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Pas de myéloblastes
Présence de Myéloblastes

En conclusion -

1° - Si le volume du foie, ne semble pas en corrélation directe avec le pronostic de longévité, l'absence de splénomégalie semble devoir être en corrélation avec un décès rapide.

2° - Sur le plan hématologique :

- le chiffre des globules rouges à l'examen initial donne avec certitude une orientation pronostique.

Plus le chiffre de globules rouges est bas, plus mauvais est le pronostic.

- Par contre, s'il nous a semblé que les espérances de vie étaient meilleures lorsque la leucocytose est initialement normale,

- il semble que la présence d'éléments granuleux jeunes et de myéloblastes à la période de début apparent de la maladie, ne soit pas de mauvais pronostic.

C) Causes de décès -

La cause de la mort de nos malades a parfois été précisée avec exactitude, mais dans un certain nombre de cas, le décès est survenu sans que nous puissions retrouver une raison précise.

1 - C'est par l'étude de ces cas que nous commencerons :

- chez 7 de nos patients aucune cause précise de décès n'a été relevée.

L'évolution clinique de ces différents malades n'avait pas comporté de caractères communs.

En effet la rate avait grossi dans 2 cas, diminué de volume dans deux autres, était restée stable 3 fois.

- 4 de nos malades sont morts dans un délai inférieur à 1 an :

Observation n° 4 - BLA...

Homme de 59 ans, adressé dans le service pour une altération de l'état général.

Dessinateur industriel dans une usine de gants en caoutchouc depuis 32 ans, et régulièrement surveillé.

Dès le premier examen on découvre une anémie à 3 millions, une leucopénie (1.800 globules blancs) avec 8 % de myélocytes, 4 % d'érythroblastes, des lésions globulaires intenses.

Le diagnostic de splénomégalie myéloïde est confirmé par les examens hématologiques complets.

En 2 mois, la splénomégalie absente à l'examen initial, apparaît et s'accroît.

Les éléments granuleux jeunes augmentent dans le sang périphérique, sans élément blastique.

Le malade meurt après deux mois d'évolution dans un tableau de grande hyperthermie.

Observation n° 13 -

Homme de 74 ans, ancien tailleur, consulte pour une altération de l'état général.

La rate est grosse, le foie hypertrophié.

La numération montre : G.R. 2.600.000 - G.B. 25.600 - avec 19% de myélocytes et métamyélocytes.

lésions globulaires manifestes.

Le diagnostic est là encore porté avec certitude.

L'évolution se fait vers la mort en 11 mois avec apparition d'une myéloblastose sanguine par poussées (1 - 4%) et poussées éosinophiliques (4 - 10%).

Observation n° 61 -

Homme de 35 ans, garagiste et en contact constant avec le benzol, est vu pour la première fois à l'occasion de troubles de l'état général essentiellement une asthénie.

L'examen clinique initial retrouve une grosse rate isolée.

L'hémogramme révèle :

- une anémie à 1.700.000
- une leucopénie à 3.500 sans myélémie ni myéloblastémie,
- des lésions globulaires.

Le diagnostic est confirmé par les examens habituels.

L'évolution sera marquée par :

. Cliniquement l'apparition de purpura à plusieurs reprises mais surtout de douleurs osseuses deux mois avant la mort.

. Sur le plan hématologique par l'apparition rapide d'éléments granuleux jeunes et d'éléments myéloblastiques dans le sang périphérique.

Le taux de ceux-ci atteindra 12% deux mois avant la mort, 16 % un mois avant le décès, avec lors de cet examen 32 % de myéloblastes dans la rate, 6 % dans la moelle.

La mort est survenue en 7 mois.

Observation n° 17 -

Femme de 51 ans vue pour la première fois pour une altération de l'état général et purpura généralisé.

La rate n'est pas perçue.

L'hémogramme montre (août 1956) :

- G.R. 2.000.000 - G.B. 6.000 avec 3 % de granuleux jeunes et 3 % de myéloblastes.
- Plaquettes 41.500
- Erythroblastes 16 %.

La mort survient en deux mois après l'augmentation très rapide des granuleux jeunes (19%).

- Deux autres malades sont décédés en moins de deux ans.

Observation n° 23 -

Femme de 46 ans consultant pour une altération de l'état général.

La rate était grosse, l'anémie à 2 millions et demi, la leucopénie à 1.600 globules blancs par mm3.

Il existait dès l'examen initial 5 % de granuleux jeunes.

La mort survient en 24 mois sans modifications notables ni clinique ni hématologique.

Observation n° 42 -

Femme de 79 ans, chez qui l'existence d'une splénomégalie était connue de longue date.

C'est l'augmentation brutale de cette splénomégalie qui devient douloureuse et compressive, qui amène la malade à consulter.

- Hémogramme : G.R. 4.500.000 - G.B. 37.600 avec 32 % de granuleux jeunes 1 % de myéloblastes.

A noter la survenue de douleurs osseuses 3 mois avant la mort qui survient en 22 mois.

- Le dernier malade de ce groupe est décédé après une survie de 2 ans $\frac{1}{2}$.

Observation n° 15 -

Homme de 65 ans, examiné pour une altération de l'état général.

A l'examen : grosse rate, hépatomégalie discrète.

Hémogramme : G.R. 3.200.000 - G.B. 2.200 - P.N. 60

Granuleux jeunes 1 %

Myéloblastes 1 %

Plaquettes 55.000

Lésions globulaires manifestes.

Erythroblastes 3 %.

Myélogramme : il montre une moelle désertique.

Splénogramme typique avec érythroblastes : 118 % des éléments blancs.

Radiographies osseuses : ostéosclérose légère (celle-ci s'aggravera sur les clichés ultérieurs).

Meurt après 2 ans $\frac{1}{2}$ d'évolution dans l'ensemble bien supportée.

Nous n'avons pas pu connaître les modalités exactes du décès.

OBSERVATION N° 15

	Av.57	Juin 57	Jan.59	Août 59	Sept.59	Oct.59
GR/en millions/mm3	3,2	3,4	3,7	3	3,5	3,2
G.B.	2200	3000	2200	2200	1800	2600
Granuleux jeunes	1	7	13	28	14	14
Myéloblastes	1	1	2	2	4	9
Plaquettes	55000	96000	90000	113.000	100.000	70.000
Erythroblastes	3	4	5	16	12	3

Mr POL...

OBSERVATION N° 61

	Nov.47	Déc.47	Mars 48	Av.48	Mai 48
G.R./en millions/ mm3	1,7	1,8	2,9	2,6	2,6
G.B.	3.500	3.200	3.600	4.200	4.000
P.N.	68	57	48	67	62
Granuleux jeunes	0	5	6	3	5
Myéloblastes	0	2	6	12	16

2 - Quatre de nos malades sont décédés par transformation aiguë de la maladie.

Ce chiffre correspond à un pourcentage de près de 16 % sur la totalité des observations de malades décédés.

La transformation aiguë de la maladie est bien établie. BOUSSER - SAVOIE (16) et nous en avons retrouvé dans la littérature un certain nombre d'observations. MARCHAL (48) rapporte un cas d'érythrémie avec leucose aiguë terminale.

GILLY (31) rapportant le cas d'une splénomégalie myéloïde évoluant en moins de 5 ans vers une leucose aiguë. Il s'agissait d'une splénomégalie myéloïde, authentique avec ostéosclérose, dont l'évolution avait été correcte durant 4 ans $\frac{1}{2}$.

La transformation fut brutale, en quelques mois.

KISSEL (39) insiste sur le fait que ce mode évolutif n'est pas fréquent du moins de façon indiscutable. Il rapporte cependant une observation de splénomégalie myéloïde très classique brusquement aggravée et morte après deux ans en leucose aiguë.

LOUYOT (44) ajoute à ces cas celui d'une observation personnelle.

Mais il est des cas où le diagnostic de myélofibrose est difficile ou impossible chez des malades qui ne sont vus qu'au stade de leucose aiguë, et c'est l'examen nécropsique qui permet de reconnaître la myélofibrose.

Il en est ainsi chez cinq malades d'ANDREASSEN (1). Nous avons également eu un tel cas parmi nos observations. Nous avons relaté cette observation (n° 52) lorsque nous avons étudié l'examen initial de nos malades.

DUHAMEL (29) souligne le caractère très rare de la transformation aiguë.

L'étude de nos 4 observations personnelles nous a montré que ces malades étaient décédés après une évolution qui avait duré :

- moins d'un an pour un malade (observation n° 51)
- Quatorze mois pour un autre (observation n° 40);
- Cinq ans pour le troisième malade (observation n° 33).
- Sept ans pour le quatrième malade (observation n° 64) mais ce malade fut suivi six ans pour une polyglobulie avant que la maladie ne se transforme en splénomégalie myéloïde.

OBSERVATION N° 33

Madame GLO... 55 ans, consulte son médecin en octobre 1960 pour une dyspnée marquée.

Une splénomégalie est découverte, et le diagnostic de splénomégalie myéloïde est alors porté.

Cette malade sera splénectomisée en novembre 1960 pour une hémolyse intense.

Les examens hématologiques, l'examen de la pièce opératoire et les résultats de la ponction biopsie hépatique ne laissent aucun doute sur le diagnostic.

L'évolution de la maladie va se poursuivre jusqu'en mars 1965 de façon satisfaisante avec en cours d'évolution des poussées myéloblastiques dont le maximum d'importance est de 7 %, en moyenne 3 %.

Au cours de cette évolution, l'ostéosclérose radiologique au début discrète, voire discutable, va nettement apparaître.

Après 49 mois d'évolution, survient brutalement une majoration considérable de la myéloblastose (19 %) qui ne cesse d'augmenter jusqu'à la mort de la malade en août 1965 avec 32 % de myéloblastes dans le sang périphérique.

	Oct.60	Nov.60	Fev.61	Juin 61	Oct.61	Mars 62	Oct.62	Juin 63	Av.64	Juin 64	Déc.64	Mars 65	Juin65	Ao65
G.R.(en millions/ mm3)	4	3	3,9	4	3,6	4,1	3,6	3,6	3,9	4,3	3,6	3,7	3,7	3,3
G.B.	4.400	16.200	30.000	25.000	27.000	16.000	12.000	8.600	7.200	7.400	18.000	36.000	62.000	2200
P.N.	70	84	40	48	42	50	48	60	72	55	66	37	34	17
Granuleux jeunes	7	1	12	21	21	11	6	6	0	5	17	30	29	0
Myéloblastes	2	0	3	7	1	0	0	0	0	4	3	19	21	32
Plaquettes	700000	300000	300000	800000	260000	170000	160000	430000	260000	320000	960000	140000	750000	70000
Erythroblastes			8 %	5 %	6 %	2 %	1 %	6 %	8 %	20 %	27 %	14 %	7 %	40%

↑ Splénectomie

Mme GLO... (Observation n° 33)

OBSERVATION N° 40

M. KHA... âgé de 48 ans.

Vu pour la première fois en juillet 1955 pour des vertiges, une altération de l'état général.

La rate est grosse, le foie hypertrophié.

Le diagnostic de splénomégalie myéloïde est affirmé par les examens habituels.

Splénectomie en novembre 1955 pour hémolyse majeure. (L'examen de la pièce opératoire confirme là encore le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

L'évolution s'est poursuivie jusqu'en mai 56 avec des poussées myéloblastiques entre 2 et 6 %.

En août 1956, après une évolution de 13 mois, brusquement myéloblastose à 66 % 69 % dans la moelle).

L'examen nécropsique confirme la transformation aiguë.

OBSERVATION N° 51

Monsieur MAD... est âgé de 60 ans lorsqu'il consulte pour la première fois dans le sefvice pour une altération de l'état général, des douleurs des membres inférieurs.

La rate est palpable, il existe des adénopathies diffuses. L'hémogramme, le splénogramme confirment le diagnostic.

La biopsie osseuse montre un aspect d'ostéomyélosclérose et les radiographies une condensation osseuse diffuse avec un aspect réticulé de la trame.

Très rapidement apparaît un taux notable de myéloblastes dans le sang périphérique, et la mort survient après 7 mois dans un tableau d'hémorragie cérébrale.

OBSERVATION N° 64

M.RAB... âgé de 47 ans :

1950 : découverte chez un malade porteur d'une grosse rate d'une polyglobulie.

1952 : traitement de cette polyglobulie par du radio phosphore.

1952 à 1956 : semble bien aller.

Septembre 1956 : la rate est grosse et le diagnostic de splénomégalie myéloïde

est porté sur l'hémogramme et le splénogramme.

Il existe une ostéosclérose radiologique assez diffuse, de petites lacunes costales des plages d'ostéolyse sur le crâne.

Deux mois plus tard, apparition d'une myéloblastose périphérique à 12 % puis 16 % enfin 32 % deux mois avant la mort.

Dans les deux derniers mois, nous n'avons pas revu ce malade rentré dans sa famille.

Mr.KHA... (observation n° 40)

Splénectomie ↓

	Juillet 55	Sept.55	Nov.55	Dec.55	Janv.56	Fev.56	Mai 56	Août 56
G.R.(en millions/mm3)	2,8	4,2	1,9	2,9	2,2	2,8	3	1,9
G.B.	6.200	6.600	5.800	1.400	3.200	3.600	1.600	400
P.N.	48	51	46	22	44	32	34	0
Granuleux jeunes	21	19,5	6	13	12	15	4	2
Myéloblastes	3	2,5	0	0	2	6	0	66
Plaquettes	26.000	75.000	84.000	115.000	43.000	140.000	100.000	54.000
Erythroblastes	18 %	1 %	4 %	4 %	48 %	200 %	260 %	1 %

Mr.MAD... Observation n° 51

	Oct.64	Nov.64	Nov.64	Déc.64	Janv.65	Fév.65	Mars 65	Av.65
G.R. (en millions/mm3)	2,9	3	3,7	1,8	2,6	2,8	2,7	2,5
G.B.	2.600	6.700	8.300	11.500	7.000	9.200	21.000	142.000
P.N.	25	27	13	15	20	19	4	5
Granuleux jeunes	7	20	11	0	6	9	0	0
Myéloblastes	9	16	45	68	59	36	86	93
Plaquettes	100.000	62.000	86.000	87.000	100.000	50.000	27.000	38.000
Erythroblastes	12 %	27 %	25 %	54 %	164 %	45 %	16 %	28 %

Mr. RAB... Observation n° 64

	Sept.56	NOV.56	Nov.56	Déc.56	Déc.56	Déc.56	Janv.57	Janv.57
G.R. (en millions/mm3)	3,8	2,7	2,6	3,7	3,4	3	3,5	3,9
G.B.	10.000	2.000	2.800	1.600	2.200	1.600	3.000	2.400
P.N.	71	58	36	40	48	44	34	29
Granuleux jeunes	2	4	30	12	19	10	30	15
Myéloblastes	0	0	1	0	8	12	16	32
Plaquettes	150.000	65.000	80.000		100.000	110.000	192.000	60.000
Erythroblastes	5 %	20 %	3 %		1 %	8 %		

3 --Les autres causes de décès que nous avons relevées ont été :

- une hémorragie méningée,
- un grand syndrome hémorragique,
- dans trois cas, un syndrome pulmonaire aigu et fébrile,
- une embolie pulmonaire dans deux cas,
- dans une de nos observations, le malade était atteint de troubles psychiques graves et une intervention neuro-chirurgicale avait été décidée. La mort est survenue du fait d'une hémorragie post-opératoire locale.
- dans un cas, le malade est décédé au milieu d'un tableau septicémique
- une fois le tableau réalisé était celui d'une aplasie médullaire.
- deux fois, l'existence d'un ictère dominait le tableau clinique, une fois avec ascite et gros foie, l'autre fois avec ascite, diarrhée et myéloblastose périphérique à 10 %.
- enfin, par transformation de la maladie en réticulosarcome.

OBSERVATION N° 35

Il s'agissait d'une splénomégalie myéloïde typique, bien tolérée, chez qui la splénomégalie avait été découverte trois ans avant la consultation dans le service.

Vu pour la première fois en 1947, le diagnostic était posé avec certitude.

Pendant près de 10 ans le malade tolère bien sa maladie, puis l'état général s'altère, l'anémie apparaît, des adénopathies cervicales et axillaires se développent, la rate grossit et apparaissent des douleurs osseuses.

La ponction splénique faite dans la période terminale, a permis de constater la coexistence d'éléments myéloïdes et d'une prolifération réticulo-sarcomateuse. La ponction ganglionnaire faite également à ce moment a révélé les mêmes cellules réticulo-sarcomateuses. Ce cas a déjà été publié par BOUSSER (13). MARCHAL, DUHAMEL, Mme PERLÈS (45) ont publié deux cas de splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose terminés par une transformation réticulaire maligne.

II - MODALITES EVOLUTIVES

Trois chapitres seront distingués :

- 1er chapitre, nous allons étudier quelle a été l'évolution des signes cliniques initialement retrouvés.

- 2ème chapitre : les nouveaux signes qui sont apparus tout au cours de l'évolution.

- 3ème chapitre : l'évolution des signes hématologiques.

Cette étude porte sur 40 malades :

- parmi ceux-ci, 27 sont ceux que nous avons déjà vus et qui ont été suivis jusqu'à leur mort.

- 13 autres, sont des patients suivis plus de deux ans, et revus récemment à la consultation.

A - 1er chapitre :

Evolution des signes cliniques initiaux.

1°) La rate :

ses modifications ont été recherchées chez 40 malades :

. elle est restée stable 20 fois (50 %)

. elle a augmenté de volume 15 fois (37 %)

. elle a diminué de volume 2 fois

. et trois fois avait été pratiquée une splénectomie.

Ces différents pourcentages établis pour les malades suivis par nous jusqu'à leur décès et pour les malades dont la survie semble se poursuivre, permet les conclusions suivantes :

- Les deux cas où la rate a diminué de volume en cours d'évolution, sont des malades décédés en moins de deux ans.

Nous avions déjà remarqué que la durée de survie semblait plus courte lorsque la rate était modérée ou normale à l'examen initial.

Il apparaît là encore, bien que le pourcentage soit faible, que la diminution du volume de la rate en cours d'évolution soit une caractéristique des formes à évolution courte.

Restent à étudier les 3 cas où la splénectomie a été pratiquée en cours d'évolution.

- deux observations ont déjà été étudiées : observations n° 33 et 40. (malades décédés en transformation aiguë).

- Le 3ème malade était un homme de 50 ans, Mr CUN... (observation n° 20). L'examen retrouve initialement une splénomégalie modérée, une anémie à 1.200.000, 4.000 leucocytes sans formes jeunes.
Une splénectomie est décidée devant l'hémolyse constatée (intervention 3 mois après la consultation initiale). Cinq mois après la splénectomie, les éléments granuleux jeunes vont apparaître, deux mois après le malade meurt, au milieu d'un syndrome pulmonaire hyperfébrile.
A cette période on retrouvait à l'hémogramme 6 % de myéloblastes.

Tous les avis semblent concordants sur l'illogisme de la splénectomie, en particulier depuis les travaux de BLOCK et JACOBSON (8) et DAMESHEK (26).

L'accord semble unanime actuellement sur l'abstention chirurgicale LOUYOT (44).

Nos observations permettent de relever les points suivants :

. 2 malades sur 3 sont morts moins d'un an après l'intervention.

. et 2 fois la mort est survenue par une transformation aiguë.

Nous n'avons noté qu'une fois l'amélioration de l'état général du malade après splénectomie, amélioration sur laquelle insistent VEGH (66) et d'autres auteurs (30 - 36 - 64).

Nous avons assisté dans un cas au développement d'une hépatomégalie très importante, fait déjà signalé par LOEB et MOORE (43).

Ces mêmes auteurs signalent la fréquence des hémorragies et des thromboses dans les suites de l'intervention.

Nous n'avons pas noté ces complications (BOUSSER).

2°) Le foie :

a augmenté de volume dans 15 cas (37 %), devenant une fois douloureux et une fois irrégulier.

. 24 fois il n'a pas été noté de modifications (60 %).

. 1 fois le foie a régressé d'importance.

B - Deuxième chapitre :

Apparition de nouveaux signes cliniques :

Il nous a semblé intéressant d'insister sur l'apparition en cours d'évolution, de symptômes qui ont paru marqué une aggravation certaine de la maladie.

1 - Les douleurs osseuses :

L'apparition de ces douleurs en cours d'évolution a été notée chez 6 de nos malades sur les 40 étudiés.

- 3 fois ce symptôme est survenu dans les 3 mois précédant la mort.
- 3 fois 18 mois en moyenne avant la mort.

2 - Des nodosités sous-cutanées sont également apparues en cours d'évolution chez 5 de nos malades.

Ce symptôme nous a paru particulièrement fâcheux pour le pronostic car nous avons retrouvé ces nodosités quelques mois avant la mort dans 2 cas (observations n° 40 - 51) (malades décédés en leucose aiguë), avec exacerbation pre-mortem et dans 3 cas dans le mois précédant l'exitus.

3 - Les thromboses semblent également un symptôme grave de la maladie; nous avons relevé dans nos observations une exacerbation certaine de la maladie chaque fois que survenaient ces accidents.

Quatre des cinq patients chez qui nous avons vu survenir ces thromboses en cours d'évolution, sont décédés en moins de 2 ans $\frac{1}{2}$.

De plus ces accidents sont survenus dans les mois précédant la mort dans 3 cas, et deux fois furent la cause même du décès.

4 - Les manifestations hémorragiques (purpura, hématomes, épistaxis récidivantes, ont été très fréquemment rencontrées au cours de l'évolution des malades que nous avons suivis (17 fois sur 27).

Dans l'immense majorité des cas il s'agissait d'épistaxis récidivantes, de purpura pétéchial ou ecchymotique.

Cependant deux observations méritent d'être isolées :

- La première observation est celle d'un malade ayant fait une hématurie extrêmement importante accompagnée d'hémorragies diffuses, buccales en particulier.

- La deuxième observation, est celle d'un patient chez qui est survenu 4 mois avant la mort, un moelena qui fut suivi de manifestations hémorragiques variées.

Nous n'avons pas noté dans nos observations la survenue d'hématémèse par hypertension portale. Le fait a déjà été signalé par DAGRADI et Coll (25). Il rapporte un cas de splénomégalie myéloïde compliqué d'hypertension portale et ayant saigné du fait de varices oesophagiennes. SHALDON (65) signale un cas identique.

Ce qui caractérise ces manifestations hémorragiques graves, c'est de survenir dans une période terminale (14 fois sur 17 dans les 3 mois précédant la mort).

Ceci est retrouvé par Madame DRAPIER.

5 - Nous avons également noté le caractère péjoratif de poussées fébriles persistantes retrouvées chez certains de nos malades comme y insiste CROIZAT (23) et comme nous l'avons vu, les complications infectieuses sont relativement fréquentes. BOURONCLE (9) insiste sur ce fait.

6 - L'apparition d'une ascite est certainement un élément de très fâcheux pronostic, ce que signale CROIZAT (23).

Enfin, parmi les malades dont le décès est certain pour nous, nous avons noté la survenue :

- de poussées d'hydarthrose
- d'une grande déshydratation pre-mortem.
- d'un infarctus splénique 1 mois avant la mort du malade.
- de troubles psychiques graves.

Nous n'avons jamais noté de complications neurologiques au cours de l'évolution de nos malades.

APPLEBY (2) signale un cas de compression médullaire.

C - Troisième chapitre :

L'évolution hématologique mérite d'être étudiée :

- Les chiffres de globules rouges ont marqué tout au long de l'évolution des 27 malades décédés une tendance certaine à la diminution progressive, parfois seulement de façon très discrète.

Cependant cette chute du nombre des hématies a été correctement contrôlée par des transfusions répétées. Dans 3 cas cependant malgré cette thérapeutique dans les deux semaines précédant la mort, le nombre des globules rouges ne cessait de diminuer.

Pour BENARD (4) les malades meurent essentiellement de l'anémie plus que de complications propres.

Pour le deuxième groupe de malades, 13 patients suivis pendant plus de 2 ans et revus récemment à la consultation, il persistait aux derniers hémogrammes une grande stabilité dans le chiffre des hématies.

- L'étude de l'évolution de la leucocytose dans ces deux groupes de malades nous a permis de noter les faits suivants :

a) Sur l'ensemble de nos malades une stabilité dans le chiffre de la leucocytose s'est retrouvée dans 37 % des cas.

b) L'augmentation progressive du chiffre des globules blancs a été relevée dans 40 % des cas.

Nous avons isolé 7 observations dans lesquelles de très fortes hyperleucocytoses (supérieures à 50.000 par mm3) ont été retrouvées, dont deux cas où existait dans la période pre-mortem une leucocytose supérieure à 100.000 par mm3.

c) Nous avons enfin noté une diminution progressive de la leucocytose dans 23 % des cas.

- L'étude des éléments granuleux jeunes tout au long de notre surveillance, nous a montré que :

a) dans la moitié des cas les éléments granuleux jeunes restaient à un taux stable par rapport à l'examen initial.

b) L'augmentation du taux de ces éléments s'est rencontrée dans 45 % des cas environ.

- Quant à l'évolution de la myéloblastose périphérique :

- rappelons tout d'abord la transformation aiguë de la maladie chez quatre de nos malades.

- dans les autres cas, la myéloblastose est restée stable dans 20 % des cas environ.

- et dans 80 % des cas, les poussées myéloblastiques ont été rencontrées à des chiffres compris entre 2 et 10 % en moyenne.

Une observation à isoler, car est apparue au dernier examen une myéloblastose à 16 % puis 28 % un mois plus tard. (observation n° 26).

OBSERVATION N° 26

Mme GUI... âgée de 42 ans, lors de l'examen initial.

A cet examen était noté : une rate assez volumineuse, mais isolée.

L'hémogramme révélait : G.R. 3.400.000 avec lésions globulaires

G.B. 4.800

P.N. 53 %

P.E. 1 %

P.B. 0 %

Agranulocytes 41 %

Métamyélocytes 3 %

Myélocytes 2 %

L'évolution est restée satisfaisante deux ans et demi.

C'est alors que le nombre des globules rouges a commencé à baisser, malgré les transfusions répétées.

Les éléments granuleux jeunes étaient plus nombreux qu'à l'examen initial mais à des taux rencontrés au cours de la période d'évolution satisfaisante et surtout apparition aux deux derniers examens de chiffres élevés de myéloblastes (16-28%).

Pour des raisons psychologiques, la ponction de moelle n'a pas été pratiquée à ce moment. La malade était à cette période très pâle et avait des ecchymoses multiples.

De plus il faut noter que l'érythroblastose sanguine était montée à 20 puis 30 %, chiffres jusqu'alors jamais atteints.

Nous avons reporté ces résultats sur le tableau ci-après.

- Quant à l'évolution de la myéloblastose périphérique :

- rappelons tout d'abord la transformation aiguë de la maladie chez quatre de nos malades.

- dans les autres cas, la myéloblastose est restée stable dans 20 % des cas environ.

- et dans 80 % des cas, les poussées myéloblastiques ont été rencontrées à des chiffres compris entre 2 et 10 % en moyenne.

Une observation à isoler, car est apparue au dernier examen une myéloblastose à 16 % puis 28 % un mois plus tard. (observation n° 26).

OBSERVATION N° 26

Mme GUI... âgée de 42 ans, lors de l'examen initial.

A cet examen était noté : une rate assez volumineuse, mais isolée.

L'hémogramme révélait : G.R. 3.400.000 avec lésions globulaires

G.B. 4.800

P.N. 53 %

P.E. 1 %

P.B. 0 %

Agranulocytes 41 %

Métamyélocytes 3 %

Myélocytes 2 %

L'évolution est restée satisfaisante deux ans et demi.

C'est alors que le nombre des globules rouges a commencé à baisser, malgré les transfusions répétées.

Les éléments granuleux jeunes étaient plus nombreux qu'à l'examen initial mais à des taux rencontrés au cours de la période d'évolution satisfaisante et surtout apparition aux deux derniers examens de chiffres élevés de myéloblastes (16-28%).

Pour des raisons psychologiques, la ponction de moelle n'a pas été pratiquée à ce moment. La malade était à cette période très pâle et avait des ecchymoses multiples.

De plus il faut noter que l'érythroblastose sanguine était montée à 20 puis 30 %, chiffres jusqu'alors jamais atteints.

Nous avons reporté ces résultats sur le tableau ci-après.

Madame GUI... 42 ans à l'examen initial.
(observation n° 26).

G.R.	3,3 M	3,9	4,5	4,4	4	3	0,9	1,4	1,7	1,1
G.B.	4.800	4.800	12.800	16.600	15.000	2.000	3.600	1.200	3.600	1.200
P.N.	53 %	43	53	52	57		52	59	59	56
Granuleux jeunes	5 %	14	25	15	20	0	4	14	18	6
Myéloblastes	0	2	1	2	4		4	2	16	28
Plaquettes	180000	137000	200000				31000	31000	34000	32000
Erythroblastes	5 %	5		2	1			20	30	6
OBSERVATIONS										
Examen initial	Oct.62	Oct. 63	Jui.64	Oct.64	Déc.64	Févr65	Av.65	Av.65	Mai 65	Juin 65

1ère année 2ème année

2 ans $\frac{1}{2}$

D) - La dernière partie de notre travail sera un bref rappel des cas que nous avons pu suivre pendant plus de 7 ans.

Nous avons retrouvé dans la littérature plusieurs cas de longue survie.

PICARD et Coll (52), ROGER (58), KELLEY (37) rapportent de tels cas.

Il nous a paru, et BOUSSER (14) confirme notre impression que la moyenne de survie est bien en-dessous de l'idée qu'en donne la littérature.

Nous n'avons en effet retrouvé parmi nos observations que 5 malades dont l'évolution ait pu être suivie pendant plus de 7 ans.

Sur ces cinq malades :

A/ Trois sont décédés :

Observation n° 35

C'est le malade dont la splénomégalie myéloïde s'est terminée en réticulosarcome.

Nous avons déjà étudié ce cas.

Observation n° 66

Malade vu à l'occasion d'une épistaxis importante.

L'examen révélait alors une énorme splénomégalie isolée.

L'hémogramme montrait :

G.R. 4.000.000 - G.B. 28.000 - P.N. 31 %
P.E. 4 %
P.B. 1 %
Agranulocytes 30
Métamyélocytes 12
Myélocytes 14
Myéloblastes 8
Erythroblastes 11 %

Le myélogramme montrait :

- Eléments granuleux 50,5 %
- Eléments blastiques 1,0 %
- Eléments non granuleux 23,5 %
- Erythroblastes 25 %

La ponction splénique confirmait la métaplasie myéloïde typique, et les radiographies du squelette, une ostéosclérose très marquée sur les fémurs, le bassin et la colonne. De plus existaient des opacités crâniennes, et un rétrécissement du canal médullaire fémoral.

L'évolution n'a pas été marquée par des épisodes bruyants.

La rate a augmenté de volume très progressivement ne devenant compressive qu'à la période terminale de la maladie.

De même le foie normal initialement augmenté de volume, et des manifestations hémorragiques discrètes ont émaillé l'évolution.

Des douleurs osseuses sont apparues quelques mois avant la mort.

Celle-ci est survenue un peu plus de 7 ans après l'examen initial au milieu d'une grande hématémèse.

Le tableau ci-après montre au mieux l'évolution hématologique.

Après une longue période de stabilité, le taux des G.R. a diminué un an environ avant la mort.

Des poussées myéloblastiques s'étaient rencontrées tout au long de l'évolution mais c'est dans la dernière année qu'elles ont atteint un pourcentage nettement élevé.

Observation n° 64 : malade décédé en transformation aiguë.
Nous l'avons déjà vu.

Mr REV... (Observation n° 66)

	Juillet 49	Sept. 50	Fév. 51	Juin 51	Août 51	Fév. 52	Nov. 53	Déc. 54	Mai 55	Août 55	Nov. 55	Janv. 56	Juin 56	Juin 56	Août 56
G.R. (en millions/ mm3)	4	3,8	4,1	3,8	4,8	3,9	4,3	4,3	3,6	2,3	1,5	1,3	1,1	1,9	2,2
G.B.	28.000	7.800	7.200	10.000	15.000	16.000	11.000	36.000	16.000	40.000	4.800	13.000	4.800	4.200	13.000
P.N.	31	38	37	34	34	31	25	41	33	39	28	28	40	29	40
Granuleux jeunes	26	19	28	18	23	37	45	39	30	37	47	52	31	15	20
Myéloblastes	8	0	1	4	0	2	2	5	4	15	3	12	4	7	6
Plaquettes	80.000	82.000		70.000	60.000	66.000	50.000	55.000	60.000	30.000	25.000		36000		40.000
Erythroblastes	11 %	8 %	3 %	4 %	8 %	4 %		2 %	4 %	6 %	4 %	4 %	2 %	2 %	2 %

B/ - Deux autres malades sont suivis à la consultation du Professeur BOUSSER depuis plus de 7 ans.

Observation n° 46 -

Mme LEG... chez qui on découvre en 1955, alors qu'elle était âgée de 56 ans, une polyglobulie.

Il existait une splénomégalie, et l'hémogramme révélait :

G.R. 6.750.000 - G.B. 10.000 avec 3 % de métamyélocytes.

Plaquettes : 765.000

De 1955 à 1960 la malade reçoit 3 fois du radiophosphore et se stabilise.

De 1960 à 1965, elle va très bien et nous la perdons de vue.

En 1965 elle revient consulter :

- Hémogramme : G.R. 4.600.000

G.B. 21.000 - granuleux jeunes 5 %

Plaquettes : 154.000

- Myélogramme normal.
- Splénogramme : métaplasie myéloïde typique.
- Biopsie moelle : ostéomyélosclérose intense alors que les radiographies du squelette sont sensiblement normales.

Nous l'avons revue deux fois depuis février 1965.

Aucune particularité sur le plan clinique ne peut être relevée mais l'hémogramme révèle pour la première fois l'apparition d'une myéloblastose périphérique.

Juillet 1965 : G.R. 4.200.000 - G.B. 20.000 - granuleux jeunes 16 %

Myéloblastes 2 %

Novembre 1965 : G.R. 4.900.000 - G.B. 35.600 - Granuleux jeunes 2 %

Myéloblastes 2 %

Observation n° 50 -

Madame MAN... est âgée de 39 ans lorsqu'elle consulte pour la première fois en 1956. On découvre lors d'un examen systématique une polyglobulie à 5.800.000

G.B. 9.100 avec P.N. 65 %

P.E. 4

P.B. 1

Ni éléments granuleux, ni myéloblastes mais des lésions globulaires intenses et 3 % d'érythroblastes.

- En 1959 : rate grosse, isolée et les hémogrammes successifs montrent :
  - une anémie progressive
  - un pourcentage assez élevé de granuleux jeunes
  - et l'apparition pour la première fois après 9 ans d'évolution de myéloblastes 2 %.
  - une ostéosclérose radiologique
  - avec difficulté extrême de la pénétration médullaire.

	Juin 1959	Oct. 59	Oct. 61	Nov. 65
G.R.	5.400.000	3.800.000	3.800.000	3.600.000
G.B.	7.600	6.200	6.000	5.800
P.N.	77	54	55	45
Granuleux jeunes	0	6	10	8
Myéloblastes	0	0	0	2
Plaquettes	160.000	285.000	112.000	210.000

Nous voyons donc que dans ces deux observations, formes polyglobuliques au départ, l'anémie s'installe progressivement et qu'il est apparu une myéloblastose très tardivement.

NOMBRE DE GLOBULES ROUGES A L'EXAMEN INITIAL

	< 1M/mm3	1 << 2	2 << 3	3 << 4	4 << 5	> 5
71 cas	0	7	14	22	18	10
Pourcentage environ		10%	20%	30%	25%	15%

NOMBRE DE LEUCOCYTES A L'EXAMEN INITIAL

	< 5.000/mm3	5.000 << 10.000	10.000 << 40.000	> 40.000/mm3
71 cas	19	16	29	7
Pourcentage environ	26 %	22 %	43 %	9 %

NOMBRE DE PLAQUETTES A L'EXAMEN INITIAL

	NORMAL	AUGMENTE	DIMINUE
55 cas	25	10	20
Pourcentage environ	45 %	18 %	37 %

EXAMEN CLINIQUE INITIAL

ETAT DE LA RATE

68 cas	ENORME	VOLUMINEUSE	MODEREE	NORMALE	
	12	37	14	5	
Pourcentage environ	18 %	55 %	21 %	6 %	2 malades antérieurement splénectomisés

ETAT DU FOIE

	ENORME	MODERE	NORMAL
68 cas	11	31	26
Pourcentage environ	17 %	47 %	36 %

FORMULE LEUCOCYTAIRE INITIALE

(POLYNUCLEAIRES).

71 cas	AUGMENTE	NORMAL	DIMINUE
P.N.	35	11	25
Pourcentage	50 %	15 %	35 %
P.E.	24	23	24
Pourcentage	34 %	32 %	34 %
P.B.	30	4	37
Pourcentage	42 %	6 %	52 %

CONCLUSIONS

1) Notre travail est fondé sur 71 observations de splénomégalie myéloïde.

Il comporte deux parties :

- d'une part l'étude systématique de ces observations en étudiant pour chacun des malades les signes révélateurs, la clinique, et les données des examens hématologiques et radiologiques lors de la consultation initiale.

- d'autre part, l'étude de la maladie en groupant nos malades selon la durée de survie et selon les paramètres communs cliniques et biologiques.

2) Une légère prédominance masculine est apparue (59 %) avec un maximum de fréquence entre 50 et 60 ans.

C'est le plus souvent à l'occasion d'une altération de l'état général que le malade a été amené à consulter, et l'examen clinique initial a retrouvé dans 92 % des cas une splénomégalie manifeste, dans 61 % des cas une hépatomégalie indiscutable. Par contre, ce n'est que dans 14 % des cas que des adénopathies ont été mises en évidence.

Quant aux douleurs osseuses, elles sont beaucoup plus rares (7 %).

3) Sur le plan hématologique, trois éléments diagnostics sont essentiels :

- les altérations globulaires que nous avons retrouvées dans 92 % des cas,

- le splénogramme qui a confirmé le diagnostic dans la totalité des cas en apportant la preuve de la métaplasie myéloïde.

- la biopsie osseuse qui a montré dans 68 % des observations la transformation caractéristique en ostéomyélosclérose.

Les autres données hématologiques ont également été précisées :

- anémie inférieure à 4 millions de globules rouges par millimètre cube dans 60 % des cas,

- polyglobulie dans 14 % des cas,

- hyperleucocytose dans la moitié de nos observations,

- plaquettes en général en nombre normal.

Nous avons par ailleurs noté la grande fréquence des éléments granuleux jeunes (80%) des cas dès le premier examen,et la relative importance de la myéloblastose sanguine (dans près d'un tiers des cas).
Enfin il existait dans 47 cas (66%) une érythroblastose sanguine, dont 14 fois (20%) supérieure à 5 %.

4) Les radiographies du squelette montrent une égale fréquence de l'atteinte vertébrale, du bassin, et du fémur, celui ci étant cependant le segment osseux le plus souvent isolément atteint.

5) Sur le plan évolutif,

L'étude des courbes de survie nous a permis de noter que si le volume du foie ne semble pas en corrélation directe avec le pronostic de longévité, l'absence de splénomégalie manifeste semble toutefois devoir être en corrélation avec un décès rapide.
Les données de l'hémogramme ont apporté sur le plan évolutif quelques renseignements :

- les formes anémiques sévères sont d'évolution rapide
- mais s'il nous a semblé que les espérances de vie étaient meilleures lorsque la leucocytose est initialement normale,
- il ne nous a pas paru possible d'accorder une valeur pronostique défavorable à la présence, à la période du début apparent de la maladie, d'éléments granuleux jeunes même en quantité notable.
- nous sommes arrivés aux mêmes conclusions quant à la présence de myéloblastes dans le sang périphérique à cette période initiale.

6) L'apparition en cours d'évolution de nodosités sous cutanées a été chez nos malades un symptôme grave. Ces nodosités sont en effet apparues dans les mois précédant la mort, voir dans la période immédiatement pre-mortem.

Il est également vraisemblable que l'apparition de douleurs osseuses et de thromboses représentent un facteur péjoratif du pronostic.

Par contre, s'il nous a paru impossible d'accorder aux incidents hémorragiques répétés survenus en cours d'évolution, une valeur pronostique particulièrement sévère, il reste néanmoins certain que l'apparition d'accidents graves (hématomes diffus, épistaxis intarrissables, hématurie, mélena) nous a paru annonciatrice d'une fin prochaine (14 fois sur 17 cas dans les trois mois précédant la mort).

7) Parmi les causes de décès, nous avons relevé une transformation aiguë certaine dans près de 16 % des cas, un grand syndrome hémorragique dans 11 % des cas.
Dans une de nos observations, la maladie s'est terminée en réticulosarcome.

8) La durée d'évolution générale de la maladie constitue le terme de notre travail.
Il nous a semblé que la durée de survie de cette affection était dans l'ensemble moins longue qu'il n'est classique de le dire.
Nous n'avons en effet retrouvé dans nos observations que 5 malades parmi ceux que nous avons suivis dont la survie ait dépassé 7 ans.

3 sont décédés,

2 ont été récemment revus à la consultation, mais il faut noter que chez ces deux patients, qui avaient une polyglobulie initiale, une myéloblastose sanguine jusque là non retrouvée, venait d'apparaître.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J. BOUSSER

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1) ANDREASSEN (AP)

Myélofibrosis
COPENHAGUEN MUHKSGAARD 1958 186.

2) APPLEBY A, BATSON G.A., LASSMAN L.P., SIMPSON G.A.

Compression de la moelle épinière par hématopoïèse extra médullaire dans la myélosclérose.
J. of NEUROL. PSYCH. 1964 27, 4, 313-316.

3) AUFDERMAUR M.

Ostéomyélosclérose : forme d'évolution chronique et maligne.
Fortschr. Geb. Röntgenstr 1964, 101 n°1, 66-68.

4) BENARD H., RAMBERT P., ZARACHOVITCH M., GAJDOS A.

L'érythroblastose chronique de l'adulte (pan-myélose splénomégalique chronique)
SEM. des HOP. Janv. 1949 1.

5) BERNARD J.

MALADIES du SANG Flammarion Editeur 1955.

6) BERNARD J.

Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra médullaires de goudron.
Thèse Paris 1936.

7) BILSKI-PASQUIER G., PERLÈS S.

Les transformations de l'érythrémie de Vaquez en splénomégalie myéloïde.
Sem. des Hop. 1962. 50-51, 2774-2775.

8) BLOCK M., JACOBSON L.

Myéloïd métaplasia
J.A.Ma. 1950 ; 143 1390.

9) BOURONCLE B.A., DOAN C.A.

Myélofibrosis. Clinical, hématologic and pathologic study of 110 patients.
Am. J.Méd. Sc Juin 1962 : 243 1082 697-715.

10) BOUSSER J.

A propos des splénomégalies myéloïdes avec ostéosclérose.
Bulletin de l'association des Méd. de Langue Française.
Union Médicale du Canada. Tome 86 Janv. 1957 9.

11) BOUSSER J.

Les érythroblastoses de l'adulte.
Sem. Médicale Pratique. Nov. 1948.

12) BOUSSER J.

Introduction à l'étude des splénomégalies myéloïdes.
SANG. 1953 24 9 765-768.

13) BOUSSER J.

Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte. Considérations sur les manifestations osseuses et les modalités évolutives.
Congrès Int. d'Hématologie. TOKYO 1960.

14) BOUSSER J., BENHAMOU J.P.

Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte,
considérations sur les manifestations osseuses et les modalités évolutives.
Congrès Int. d'Hématologie. TOKYO Sept. 1960.

15) BOUSSER J., PIGUET H., DRYLL A.

Les splénomégalies myéloïdes métastatiques. A propos d'un cas secondaire à un cancer de l'estomac.
Sem. des Hop. Nov. 1964 50 2711-2715.

16) BOUSSER J., SAVOIE J.C.

Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte.
SANG 1953 24 9 772-803.

17) CARPENTER G., FLORY C.H.

Chronic non leukemic myélosis.
Arch. Int. Méd. 1941 67 489.

18) CAZAL P., IZARN P., EMBERGER J.M.

L'ostéomyélofibrose.
Montpellier Méd. 1960. 103 n° 2 - 79-87.

19) CAZAL P., IZARN P., EMBERGER J.M.

Les formes hématologiques de l'ostéomyélofibrose.
Montpellier Méd. 1960 103 n° 2 97-105.

20) CHAPTAL J., CAZAL P.

Lymphose aleucémique à forme splénomégalique pure d'évolution prolongée.
Diagnostic par le splénogramme.
Montpellier Méd. 1943 - 23-24 n° 5 - 434-436.

21) CHEVALLIER P.

Les splénomégalies myéloïdes et leurs formes complexes.
Sang. 1949 - 20 n° 2 97-112.

22) CROIZAT P., REVOL L.

La lymphose aleucémique splénomégalique.
J.Méd. Lyon - 1942 - 532, 125-137.

23) CROIZAT P., REVOL L., MOREL P., MOURIQUAND C., Mme DRAPIER.

A propos de 42 cas cliniques de réticulomyélose-aleucémique essentielle. Ostéomyéloréticulofibrose.
Sang. 1958, 29, 5 345-383.

24) CROIZAT P., GUICHARD A., CREYSSEL, NORMAND

A propos des réactions osseuses dans les myéloses aleucémiques.
Sang 1953 24 804.

25) DAGRADI A.E., SIEMSEN J., BROOK J., STEMPIEN J.J.

Bleedingoesophageal varices in myélofibrosis.
Am.J.Gastroenterology Déc. 1965. 44 6 536-544.

26) DAMESHEK W.

Some speculations on the myeloproliferative syndromes.
Blood 1951/6/ 372.

27) DORNIER R., METZ J., STREIFF F.

Splénomégalie myéloïde. Myélogrammes successivement hyperplasiques puis aplasiques.
Sem. des Hôp. Juin 1957 56 2228-2236.

28) DRAPIER P.

Myélose aleucémique (ostéofibrorétiruclomyélose), à propos de 42 observations.
Thèse Lyon 1957.

29) DUHAMEL G.

Les sclérosos de la moëlle osseuse.
Presse Médicale 1965 73 17-20.

30) DUVOIR M., POLLET L.

Evolution d'un cas d'érythroblastose de l'adulte pendant 43 mois après splénectomie.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1940 - 9-10 - 319-322.

31) GILLY R.W., RENAULT B., SICARD D., WIART M., GUILLEMIN R.,et BERATO.

A propos d'un cas de splénomégalie myéloïde à transformation blastique aiguë.
Marseille médical 1963 100 n° 1 59-62.

32) GUICHARD A., PLAUCHU M. et AUGIER

A propos du diagnostic des polyglobulies primitives : maladie de Vaquez et myéloses à forme polyglobulique.
Gazette des Hôp. 1948 p.317.

33) GUILLERM M.

Leucoconcentration dans les hémopathies.
Thèse Paris 1963.

34) JACQUILLAT C.

Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes.
Aspects cliniques et évolutifs. Etude de la moelle osseuse par biopsie.
(à propos de 60 observations).
Thèse Paris 1962.

35) JANBON M. et Coll.

Splénomégalie myéloïde aleucémique et ostéomyélofibrose (considérations générales à propos de 5 observations).
Montpellier Méd. 1960 - 103 - n°2 128.

36) JEANNET M., DUBOIS FERRIERE H.

A propos d'un cas d'ostéomyélosclérose avec hypersplénisme.
Rémission prolongée après splénectomie.
Schweizerische Med. Wochens. 1960. 11 316-319.

37) KELLEY M., COOPERMAN S.

Myéloïd métaplasia of nineteen years' duration and abnormal bones.
New England J. of Méd. 1963 16 269 854—863.

38) KERNEIS J.P., SAVOIE J.C.

L'ostéomyélosclérose.
Sang. 1953 24 833.

39) KISSEL P., DUREUX J.B., SCHMITT J., PETIT J.

La terminaison en leucose myéloblastique aiguë de la splénomégalie myéloïde de l'adulte (ostéomyélosclérose. A propos d'un cas typique).
Annales Méd. de Nancy Mai 1962 1 159-166.

40) LAYANI F., DURUPT L., ASCHKENASY A.

Les lésions périostées au cours des érythroblastoses chroniques de l'adulte.
Rev. du Rhum. Nov.1960 11 496-499.

41) LEWIS S.M., SZUR L.

Malignant Myélosclérosis
British Med.J. 1963 5355 472-477.

42) LINMAN J.M., BETHELL F.H.

Agnogénic myéloïd métaplasia.
Am.J.Méd. 1957 22 107-122.

43) LOEB V., MOORE C.V.

Splénectomy in myéloïd métaplasia.
Blood 1955 10 551.

44) LOUYOT P., GAUCHER A., BENOIT P.

Terminaison blastique aiguë terminale d'un cas de splénomégalie myéloïde.
Ann. Méd. de Nancy Nov.1965 4 1008-1012.

45) MARCHAL G., DUHAMEL G., Mme PERLÈS S.

Sur deux cas de splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose terminés par une transformation réticulaire maligne.
B.M. Soc.Méd.Hôp. de Paris, 1962 - 113 , n°8 619-625.

46) MARCHAL G., BEAU H., DUHAMEL G., TOULOUSE J.

Association de tuberculose dans un cas de métaplasie myéloïde avec ostéosclérose. Rôle étiologique du benzol.
B.Soc.Méd.Hôp. de Paris 1954 70 (21-23) 826-831.

47) MARCHAL G., DUHAMEL G., Mme PERLÈS S.

La trépanoponction de la moelle osseuse dans les hémopathies.
Sem. des Hôp. Oct.1959, 2624-2630.

48) MARCHAL G., CHAMBON M., BRETON P.

Sur un cas d'érythrémie avec leucémie aiguë terminale.
Bull et Mem.Soc.Med.Hôp. de Paris 1940 37 651-657.

49) MOESCHLIN S.V.

Leucémies myéloïdes et pseudo leucémies ostéosclérosés et myélofibroses.
Leur diagnostic différentiel par la ponction de la rate.
Rev. Méd. Suisse Romande 1949 69 633.

50) OLMER J., SARLES H.

Remarques cliniques et étiologiques sur une érythroblastose de l'adulte.
B.Méd.Hôp. Paris 1945 - n°21 - 293-294.

51) PERLES (Mme S) H.

La ponction de la rate.
Thèse Paris 1935.

52) PICARD R., HOREAU J., KERNEISS

Myélose splénomégalique hypoleucémique évoluant depuis plus de 13 ans.
Sang. 1947 18 n°2 121-124.

53) PITCOCK J.A., REINHARD E.H., JUSTUS B.W., MENDELSOHN R.S.

A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis.
Ann. Internal. Méd. Juillet 1962 57 1 73-84.

54) PITTALUGA

Sang 1940 129.

55) RATHERY M.F.

Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie.
CR. Soc.Biologie 1902 54 138.

56) RIEDERER J.

Contribution clinique a l'ostéomyéloréticulose.
Arztl.Wschr. 1959. 14 n°16 312-317.

57) RIONDET

Myéloses aleucémiques.
Thèse Lyon 1942.

58) ROGER S.

A propos d'un cas de myélose aleucémique mégacaryocytaire a évolution prolongée.
Strasbourg médical Décembre 1957 8 n°11.

59) ROHR K.

Myélofibrose et ostéomyélosclérose (syndrome ostéomyéloréticulaire).
Sang. 1955 25 224-227.

60) ROHR K.

Myélofibrose et ostéomyélosclérose.
Act.Haem. 1956 15 209.

61) ROSENBERG H.S., TAYLOR F.M.

J.Pediat. 1958 52 407.

62) ROSENTHAL N., ERF LA.

Clinical observations on ostéopétrosis and myélofibrosis.
Arch. Int. Med. 1953 71 793.

63) SANCHEZ FAYOS J. de VILLALOBOS E., FRANCO R., PANIAGUA G., OUTEIRINO J.

Erythroblastose primitive chronique de l'adulte.
Minerva Med. 1964 55 n°51 2056-2060.

64) SERRE H., BARJON M.C., SIMON L., SIMORRE R.

Ostéomyélosclérose à forme hémorragique évoluant depuis six ans.
Effets de la splénectomie.
Montpellier Méd. 1960. 103 n°2 106-115.

65) SHALDON S., SHERLOCK S.

Portal hypertension in the myéloproliferative syndrome and the reticuloses.
Am. J.Med. 1962 32 758.

66) VEGH P., JANKOVICS R.

Uber eine Erkrankung an Myelosklerose mit seltenem Verlang nach Milzentfernung.
Folia Haem. 1965 83 1 16-25.

67) WAITZ R., MAYER S., MAYER G.

In Encyclopedie medico chirurgicale 13.011 C 10.

68) WAITZ R.

La moelle osseuse dans les splénomégalies myélocytaires érythroblastiques et mégacaryocytaires de l'adulte.
Sang 1953 24 n°9 820-832.

69) WEIL P.E., CHEVALLIER P., SÉE G.

Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique.
Sang 1933 7 773.

70) WEIL P.E., CLERC A.

Splénomégalie avec anémie et myélémie.
Sem. Med. 1902 22 373.

71) WEIL P.E., ISCH WAHL P., PERLÈS (Mme S.)

La maladie érythroblastique de l'adulte.
Ann. de Méd. 1948 p.43.

72) WEIL P.E., ISCH WAHL P., PERLÈS (Mme S.) et SCEMAMA

Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire diagnostiqué par la ponction de la rate.
Sang 1936 10 797.

73) WEIL P.E., ISCH WAHL P., PERLÈS (Mme S.)

La morphologie des globules rouges dans les crypto érythroblastoses.
Sang 1936 p.1007-1010.

74) WINTROBE

Clinical Hématology.

TABLE DES MATIERES

- HISTORIQUE ET DEFINITION..... 1
- EXPOSE DES MOTIFS - MOYENS D'ETUDE..... 2
- ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS A LA PERIODE INITIALE..... 4
  - sexe 4
  - âge 4
  - étiologies..... 5
  - signes révélateurs..... 6
  - examen clinique initial 9
  - examen hématologique initial.....11
    - hémogramme 11
    - myélogramme 16
    - splénogramme 17
    - hépatogramme. 18
  - Biopsie osseuse 18
  - Radiographies osseuses.....20
  - Autres explorations 21
  - Conclusion.....22
- ETUDE DE L'EVOLUTION : 24
  - Malades suivis jusqu'à leur décès.....26
    - durées de survie.....26
    - malades classés selon leur survie.....26
    - courbes de survie.....30
    - causes des décès. 48
  - Modalités évolutives.....61
  - évolution des signes cliniques initiaux.....61
  - nouveaux signes apparus.....63
  - évolution des signes hématologiques.....65
- CAS SUIVIS PLUS DE 7 ANS.....68
- CONCLUSIONS.....76
- BIBLIOGRAPHIE.....79

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION 1
- ETUDE DES NOTES - NOTIONS D'ENVOL 3
- ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS A LA TENDUE INITIALE 4
  - cas 4
  - âge 4
  - étiologie 5
  - signes révélateurs 6
  - examen clinique initial 9
  - examen biologique initial 11
    - hémogramme 11
    - myélogramme 16
    - cytologramme 17
    - biopsiogramme 18
  - Stigmate cutanés 18
  - Radiographies osseuses 20
  - Autres explorations 21
  - Conclusion 22
- ETUDE DE L'EVOLUTION : 24
  - Malades suivis jusqu'à leur décès 26
    - durée de survie 26
    - malades classés selon leur survie 26
    - courbe de survie 30
    - causes des décès 48
  - Modalités évolutives 51
  - Evolution des signes cliniques initiaux 54
  - Nouveaux signes apparus 63
  - Evolution des signes hématologiques 65
- CAS SUIVIS PLUS DE 5 ANS 68
- CONCLUSIONS 76
- BIBLIOGRAPHIE 79

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90